



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

медицинский совет

2020 | № 13

MEDICAL COUNCIL | МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ



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

Редакторы: Наталья Шпынина

Людмила Головина, Ксения Кириллова,
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко,

Ответственный секретарь: Мария Панацкина
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:

105005, Россия, г. Москва,
Наб. Академика Туполева, дом 15, корп. 2
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 Прессы 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 30 сентября 2020 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита ABC **ABC**

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям 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 Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются 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. Парfenov 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. Парfenов 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	Дermatologiya	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. Абдеев Сергей Николаевич		
№18	Педиатрия	30.10.2020
Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна		
№19	Неврология/ревматология	30.11.2020
Гл. ред. вып. Парfenов 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

Editorial team: Natalya Shpyanova
Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Irina Filippova, Yulia Cherednichenko,

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzuk, 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:

15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
Moscow, 105005, 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.ФС77-30814 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 materials. 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 September 30, 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 (Meditinskiy 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:



Dimensions



DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

List of thematic issues of the journal

Nº1	Pediatrics	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
Nº2	Neurology/Rheumatology	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
Nº3	Obstetrics and Gynecology	30.03.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
Nº4	Therapy	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
Nº5	Gastroenterology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Igor'V. Mayev</i>	
Nº6	Otorhinolaryngology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
Nº7	Endocrinology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	
Nº8	Neurology/Rheumatology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
Nº9	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	
Nº10	Pediatrics	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
Nº11	Polyclinic	30.07.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
Nº12	Dermatology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	
Nº13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
Nº14	Cardiology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
Nº15	Gastroenterology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
Nº16	Otorhinolaryngology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
Nº17	Pulmonology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
Nº18	Pediatrics	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
Nº19	Neurology/Rheumatology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
Nº20	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	
Nº21	Polyclinic	30.12.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	

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 Reumatology (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. Vizel, 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. Gnutayev, 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., Sverzhevskiy 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 (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St 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, Veltishev 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. Mikhin, 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 (St 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, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

V.M. Svistushkin, 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 (St 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 St Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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

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

Sania 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, Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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)



медицинский
совет

2020 | № 13

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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, Российской научный центр рентгенорадиологии (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*)

Дуринян 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 Российской 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*)

Хашукова 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

Apolikhina 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*)

Smetsnik 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*)

Tetruashvili 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*)

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

Khil'kevich 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*)



2020 | № 13



Содержание

Новости. Открытия и события 9

Экстрагенитальные заболевания и беременность

- Н.А. Барковская, Н.Ю. Каткова, В.Я. Вартанов,
О.В. Куркина
Недостатки рутинной коррекции железодефицитной
анемии у беременных, рожениц и родильниц
(ретроспективное исследование на базе ГБУЗ НО
«Дзержинский перинатальный центр»
Нижегородской области) 14

- А.В. Мурашко, И.И. Кожарина
Вагинальные пессарии и преждевременные роды 24

- А.Ю. Королев, Т.А. Федорова, А.В. Пырегов,
О.В. Рогачевский, Р.Г. Шмаков, О.С. Безнощенко
Трансфузиологическое обеспечение абдоминального
родоразрешения у беременных высокого риска
развития кровотечения при контроле гемостаза 29

- Е.В. Мозговая
Обоснование применения современных препаратов
магния с целью профилактики акушерских
осложнений 40

- Ю.А. Петров, А.Д. Купина
Фетальное программирование – способ
предупреждения заболеваний во взрослом
возрасте 50

- А.З. Булгакова, Э.А. Фазлыева, Г.А. Галиева,
Р.А. Измайлова
Опыт организации скрининга патологии щитовидной
железы при беременности в регионе йодного
дефицита 58

- И.В. Бахарева
Применение препаратов железа у беременных:
версии и контрверсии 65

Пре- и постменопауза

- С.А. Гаспарян, И.А. Василенко, К.А. Папикова,
Л.Д. Дросова
Менопауза: вверх по лестнице, ведущей вниз 76

- Л.А. Озолиня, Т.Н. Савченко, М.С. Сафонина,
А.В. Оверко
Значение витамина D для здоровья женщин
перименопаузального периода 84

- Е.В. Тихомирова, В.Е. Балан, О.С. Фомина-Нилова
Методы лечения генитоуринарного синдрома
на современном этапе 91

- О.В. Якушевская
Возможности применения фитоэстрогенов
в терапии климактерического синдрома 99

Гормонозависимые заболевания

- В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова
Предменструальный синдром: клиника, диагностика,
фитотерапия (клиническая лекция) 106
- А.В. Козаченко
Гормональная терапия больных эндометриозом –
современное состояние проблемы
(обзор литературы) 116

Инфекции

- Л.А. Любасовская, В.В. Муравьева, Н.Е. Шабанова,
Т.В. Припутневич
Этиотропное лечение рецидивирующего
вагинального кандидоза: выбор терапии –
системная или местная 124
- Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке
Заболевания шейки матки у беременных женщин.
Социально-демографические и
клинико-анамнестические факторы риска 131
- А.З. Хашукоева, М.С. Сафонина, Г.О. Андреасян,
А.И. Мясоутова, А.В. Оверко
Терапевтические подходы в лечении
вульвовагинального кандидоза 138
- М.В. Леонова
Пробиотики в лечении вагинальных инфекций:
эффективность с позиции доказательной медицины 148
- И.А. Куликов
Перспективное лечение бесконечно
повторяющегося вульвовагинального кандидоза 157

Репродуктивное здоровье и ВРТ

- Е.Б. Рудакова, Т.В. Стрижова, Е.А. Федорова,
И.В. Бесман, Л.Ю. Замаховская, О.А. Шаган
Материнские факторы риска неудач и дефектов
имплантации после ЭКО 166
- Р.И. Овчинников, С.И. Гамидов, А.Ю. Попова,
С.Х. Ижбаев
Мужское бесплодие: до и после эпохи
коронавируса SARS-CoV-2 179
- Н.В. Сараева, Н.В. Спиридонова, М.Т. Тугушев,
О.В. Шурыгина, А.И. Синицына
Оптимизация переноса одного эмбриона
с использованием time-lapse-микроскопии
в программах ЭКО и ИКСИ 188

Пролапс гениталий

- Г.И. Телеева, Л.С. Целкович
Особенности лабораторной диагностики
недифференцированной дисплазии соединительной
ткани у женщин с пролапсом гениталий 196

Content

News, discoveries and events 9

Exogenous diseases and pregnancy

- N.A. Barkovskaya, N.Yu. Katkova, V.Ya. Vartanov,
O.V. Kurkina
Routine correction disadvantages of iron deficiency anemia in pregnant women, women in labor and puerperas (a retrospective study based at the State Budgetary Healthcare Institution of Nizhny Novgorod Region "Dzerzhinsk Perinatal Center") 14

- A.V. Murashko, I.I. Kozharina
Vaginal pessaries and pre-term labor 24

- A.Y. Korolev, T.A. Fedorova, A.V. Pyregov,
O.V. Rogachevskiy, R.G. Shmakov, O.S. Beznoshchenko
Transfusion management of abdominal delivery in pregnant women at high risk of bleeding with hemostasis control 29

- E.V. Mozgovaya
Justification of modern magnesium preparations for the prevention of obstetric complications 40

- Y.A. Petrov, A.D. Kupina
Fetal programming is a way to prevent diseases in adulthood (literature review) 50

- A.Z. Bulgakova, E.A. Fazlyeva, G.A. Galieva, R.A. Izmailova
Experience in organizing screening of thyroid pathology during pregnancy in the region of iodine deficiency 58

- I.V. Bakhareva
Iron supplementation during pregnancy: versions and contraversions 65

Pre- and postmenopausal

- S.A. Gasparyan, I.A. Vasilenko, K.A. Papikova,
L.D. Drosova

- Menopause: up the stairs leading down 76

- L.A. Ozolinya, T.N. Savchenko, M.S. Safonina, A.V. Overko
The value of vitamin D for the health of perimenopausal women 84

- E.V. Tikhomirova, V.E. Balan, O.S. Fomina-Nilova
Current treatment options for genitourinary syndrome 91

- O.V. Yakushevskaya
Possibilities of using phytoestrogens in the treatment of menopausal syndrome 99

Hormone-dependent diseases

V.N. Prilepskaya, E.R. Dovletkhanova

- Premenstrual syndrome: symptoms, diagnostics, phytotherapy (clinical lecture) 106

A.V. Kozachenko

- Hormone therapy for patients with endometriosis: status update on the problem (literature review) 115

Infections

L.A. Lyubasovskaya, V.V. Muravieva, N.E. Shabanova, T.V. Priputnevich

- Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis – systemic or topical therapy 124

T.N. Bebneva, G.B. Dikke

- Cervical diseases in pregnant women. Socio-demographic and clinical-anamnestic risk factors 131

A.Z. Khashukoeva, M.S. Safonina, G.O. Andreasyan, A.I. Myasoutova, A.V. Overko

- Therapeutic approaches in the treatment of vulvovaginal candidiasis 138

M.V. Leonova

- Probiotics in the treatment of vaginal infections: efficacy from the perspective of evidence-based medicine 148

I.A. Kulikov

- Advanced therapy for eternal vulvovaginal candidiasis recurrences 157

Reproductive health and ART

E.B. Rudakova, T.V. Strizhova, E.A. Fedorova, I.V. Besman, L.Yu. Zamakhovskaya, O.A. Shagan

- The maternal factors of failures and defects of implantation after IVF 166

R.I. Ovchinnikov, S.I. Gamidov, A.Yu. Popova, S.Kh. Izhbaev

- Male infertility: before and after the era of SARS-CoV-2 179

N.V. Saraeva, N.V. Spiridonova, M.T. Tugushev, O.V. Shurygina, A.I. Sinitsyna

- Optimization of a single-embryo transfer by using time-lapse microscopy in IVF and ICSI programs 188

Genital prolapse

G.I. Televa, L.S. Tselkovich

- Features of laboratory diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia in women with genital prolapse 196

doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-14-23

Оригинальная статья / Original article

Недостатки рутинной коррекции железодефицитной анемии у беременных, рожениц и родильниц (ретроспективное исследование на базе ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» Нижегородской области)

Н.А. Барковская^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2360-0805, e-mail: bar-natalya@mail.ruН.Ю. Каткова¹, ORCID: 0000-0002-6188-9769, e-mail: katkova_nu@inbox.ruВ.Я. Вартанов³, ORCID: 0000-0003-3311-1711, e-mail: vartan9@yandex.ruО.В. Куркина⁴, ORCID: 0000-0003-3853-2478, e-mail: olga.kurkina@viforpharma.com¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1² Дзержинский перинатальный центр; 606033, Россия, Нижегородская обл., Дзержинск, пр. Циолковского, д. 89³ Медицинский университет «Реавиз», 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227⁴ Вифор (Интернэшнл) Инк.; 125047, Россия, Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15**Резюме**

Введение. К III триместру дефицит железа выявляется почти у 90% пациенток, сохраняясь в 55% случаев после родов, что диктует необходимость выявления проблем в диагностике и терапии.

Цель. Выявить недостатки рутинной диагностики и коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных, рожениц и родильниц.

Материалы и методы. В исследование включены 150 беременных женщин от 18 до 43 лет, у которых анализировалось применение препаратов железа во время беременности и послеродовом периоде в комплексе кровесберегающих технологий.

Результаты. Сывороточный ферритин (СФ) на амбулаторном этапе ведения определялся у 45% беременных. В I триместре анемия легкой степени выявлена у 10% женщин, средней степени – в 0,6% случаев, во II триместре – в 47,3% и 1,2% соответственно. В III триместре анемия легкой степени была у 94% беременных, средней степени – у 4% пациенток. Коррекция ЖДА в 94% случаев проводилась препаратами перорального железа. В послеродовом периоде ЖДА легкой степени отмечена у 82,7% пациенток, средней степени – у 15,3%, тяжелой степени – у 2%. Лечение анемии: при гемоглобине более 90 г/л – препаратами перорального железа, при гемоглобине 80–90 г/л – парентеральными препаратами железа.

Выводы. Несмотря на лечение, отмечено усугубление ЖДА перед родами; на амбулаторном этапе необходима диагностика анемии по СФ у всех беременных, с оценкой ответа на терапию пероральными препаратами железа по гемоглобину и переносимости; при отсутствии результата показан переход на внутривенные недекстрановые препараты железа в необходимой расчетной дозе. Комплексная коррекция акушерской кровопотери и послеродовой анемии с использованием аутоэртироцитов, факторов свертывания крови и рациональной терапией ЖДА недекстрановыми высокодозными внутривенными препаратами железа позволит реализовать ограничительный подход к применению донорских компонентов крови.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, беременность, послеродовый период, препараты железа, менеджмент крови пациента

Для цитирования: Барковская Н.А., Каткова Н.Ю., Вартанов В.Я., Куркина О.В. Недостатки рутинной коррекции железодефицитной анемии у беременных, рожениц и родильниц (ретроспективное исследование на базе ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» Нижегородской области). *Медицинский совет*. 2020;(13):14–23. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-14-23.

Конфликт интересов: О.В. Куркина является сотрудником компании «Вифор (Интернэшнл) Инк». Это никак не повлияло на мнение авторов и результаты исследования.

Routine correction disadvantages of iron deficiency anemia in pregnant women, women in labor and puerperas (a retrospective study based at the State Budgetary Healthcare Institution of Nizhny Novgorod Region “Dzerzhinsk Perinatal Center”)

Natalya A. Barkovskaya^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2360-0805, e-mail: bar-natalya@mail.ruNadezhda Yu. Katkova¹, ORCID: 0000-0002-6188-9769, e-mail: katkova_nu@inbox.ruVladimir Ya. Vartanov³, ORCID: 0000-0003-3311-1711, e-mail: vartan9@yandex.ruOlga V. Kurkina⁴, ORCID: 0000-0003-3853-2478, e-mail: olga.kurkina@viforpharma.com¹ Privilzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia² Dzerzhinsk Perinatal Center; 89, Tsiolkovsky St., Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod Region, 606033, Russia³ Medical University “Reaviz”; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia⁴ Vifor (International) Inc.; 10, Bldg. A, floor 15, Butyrsky Val St., Moscow, 125047, Russia

Abstract

Introduction. Iron deficiency (ID) is in almost 90% of pregnant woman by the third trimester, persisting in 55% of cases after childbirth. This study aims identification of deficiencies in the routine diagnostics and correction of iron deficiency anemia (IDA) in pregnant women, women in labor and postpartum.

Methods. the study included 150 pregnant women from 18 to 43 years old, in whom iron therapy during pregnancy and the postpartum period analyzed in a complex of blood-saving technologies.

Results. Serum ferritin (SF) detected only in 45% of pregnant women with anemia. In the first trimester, mild anemia diagnosed in 10% of women, moderate – in 0.6%; in the second trimester – in 47.3% and 1.2%, respectively. In the third trimester, mild anemia was in 94% of patients, moderate – in 4%. Correction of IDA in 94% of cases carried out with oral iron. In the postpartum period, all women have IDA: mild anemia in 82.7%, moderate in 15.3%, severe in 2% of cases. Mild anemia treated with oral iron, moderate – with intravenous iron in 61%, in other cases used oral iron.

Conclusion. An increased severity of IDA before childbirth, in spite of its correction during pregnancy; it is necessary to diagnose anemia by SF in all pregnant women, with an assessment of the oral iron therapy response by hemoglobin and tolerance; in the absence of a result, intravenous non-dextran iron is indicated in the required calculated dose. Complex correction of obstetric blood loss and postpartum anemia by autoerythrocytes, blood coagulation factors and rational IDA therapy with non-dextran high-dose intravenous iron will allow us to implement restricting approach of the use of donor blood components.

Keywords: iron deficiency anemia, pregnancy, postnatal period, preparations of iron, patient blood management

For citation: Barkovskaya N.A., Katkova N.Yu., Vartanov V.Ya., Kurkina O.V. Routine correction disadvantages of iron deficiency anemia in pregnant women, women in labor and puerperas (a retrospective study based at the State Budgetary Healthcare Institution of Nizhny Novgorod Region "Dzerzhinsk Perinatal Center"). *Medsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):14–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-14-23.

Conflict of interest: Olga V. Kurkina is an employee of Vifor (International) Inc. It did not affect the results of the study in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные перестройки в организме будущей матери, направленные на благоприятное течение беременности, родов и послеродового периода, приводят к изменениям состава периферической крови. Так, например, прирост объема плазмы опережает увеличение массы эритроцитов, что ведет к снижению уровня гемоглобина (HGB) и гематокрита. Максимальное снижение уровня HGB до 110–105 г/л при нормально протекающей беременности наблюдается на 32–34-й нед. гестации [1]. Ввиду максимального увеличения объема плазмы во II триместре Американским центром контроля и профилактики заболеваний принято считать анемией для данного срока гестации снижение уровня HGB < 105 г/л [2, 3]. В послеродовом периоде клинически значимым является уровень HGB < 100 г/л [4, 5].

ДЖ (дефицит железа) является основной причиной развития анемии у беременных женщин и в послеродовом периоде [6]. К другим, значительно более редким причинам, относятся: гемоглобинопатии (талассемия, серповидно-клеточная анемия), дефицит витамина B₁₂ и хроническое воспаление. Потребность в железе неуклонно повышается с 0,8 мг/сут в I триместре, достигая пика в 7,5 мг/сут в III триместре. Запасов железа в организме зачастую бывает недостаточно для удовлетворения возрастающих потребностей в железе во время беременности из-за увеличения массы эритроцитов (450 мг), роста плода (225 мг), развития плаценты (80 мг) и потеря крови во время физиологических родов (250 мг). В среднем при нормально протекающей беременности необходимо дополнительно около 1,240 мг железа [7, 8]. Так, в исследованиях T.W. Harstad et al., выполненных еще в 1992 г., с помощью биопсии костного мозга и иммуноферментного анализа было показано, что если в течение беременности

не обеспечивается дополнительная дотация железа, то 80% пациенток к моменту родов исчерпают его запасы [9]. Потребуется 2 года нормального поступления железа с пищей, чтобы восполнить его запасы в организме, утраченные во время беременности [10]. Кроме участия в эритропоэзе железо является компонентом важнейших клеточных процессов, таких как транспорт кислорода, реакции переноса электронов, митохондриальное дыхание и клеточный иммунитет [11].

Согласно определению ВОЗ нижним пределом содержания HGB у беременных женщин принято считать <110 г/л в I и III триместрах, < 105 г/л во II триместре и <100 г/л в послеродовом периоде. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями критериями диагноза железодефицитной анемии (ЖДА) в акушерстве являются: снижение уровня HGB в общем анализе крови < 110 г/л, снижение уровня сывороточного ферритина (СФ) <30 мг/дл [12]. Если судить по уровню HGB, то частота ЖДА у беременных женщин составляет от 21 до 80% случаев, а по уровню сывороточного железа – от 49 до 99% случаев [13, 14]. Каждая вторая беременная в России страдает ЖДА, частота анемии за последние 10 лет возросла более чем в 6 раз [13, 15]. В III триместре беременности Дж различной степени тяжести выявляется почти у 90% пациенток, сохраняясь после родов у 55% женщин.

Анемия во время беременности значимо повышает частоту гемотрансфузий в родах и послеродовом периоде, в особенности у пациенток с прогнозируемой массивной кровопотерей, что само по себе создает риск серьезных осложнений. В многочисленных исследованиях было показано, что проведение аллогенных трансфузий резко увеличивает послеоперационную заболеваемость, смертность и расходы на лечение [16, 17]. В хирургической практике предоперационная анемия до последнего времени достаточно часто игнорировалась, а переливание

донорских эритрокомпонентов считалось «простым и быстрым решением» [18]. В акушерстве есть реальная возможность выявить ДЖ и анемию задолго до потенциальной кровопотери. Таким образом, существуют предпосылки для реализации первого компонента менеджмента крови пациента (МКП) – оптимизации количества эритроцитов к моменту родоразрешения [19].

Анемия является наиболее частой непосредственной причиной неблагоприятных исходов для матери, включая материнскую смертность [20]. Низкие концентрации HGB, свидетельствующие о среднетяжелой или тяжелой анемии во время беременности, ассоциированы с повышенным риском преждевременных родов, перинатальной смертностью и инфекционными заболеваниями у ребенка [20]. Концентрация HGB < 70 г/л является причиной половины случаев материнской смертности во всем мире. Кроме того, ЖДА может влиять на рост и развитие как плода, так и новорожденного ребенка в последующем [21, 22].

Вышесказанное свидетельствует, что проблема ЖДА у беременных, рожениц и родильниц требует дальнейших исследований и внедрения новых подходов к лечению анемии и кровопотери [23]. Принципиально важным моментом мы считаем необходимость повсеместного внедрения принципов МКП [11, 24], что позволит уменьшить количество гемотрансфузий за счет своевременной и тщательной коррекции анемии, стимуляции эритропоэза и уменьшения объема кровопотери.

Цель. Выявить недостатки рутинной диагностики и коррекции ЖДА у беременных, рожениц и родильниц. В соответствии с целью были поставлены следующие задачи: изучить изменения гематологических и феррокинетических показателей крови у пациенток акушерского профиля во время беременности и в послеродовом периоде; определить эффективность диагностики и коррекции ЖДА препаратами перорального железа в I, II и III триместрах беременности; определить эффективность и безопасность диагностики и коррекции ЖДА в послеродовом периоде при физиологической и патологической кровопотере; выявить ошибки, опасности и осложнения при проведении коррекции анемии у беременных, рожениц и родильниц в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный сбор данных и анализ полученных результатов по диагностике и терапии ЖДА на амбулаторном и стационарном этапах ведения беременных, рожениц и родильниц. В анализ включено 150 беременных женщин в возрасте от 18 до 43 лет, находившихся на родоразрешении в ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» с января 2019 г. по апрель 2020 г. На каждую пациентку заполнялась учетная форма, включающая ретроспективные данные: анамнез, диагноз, регистрацию степени анемии по триместрам и после родоразрешения (при выписке из стационара), лабораторные данные: уровень HGB, эритроцитов (RBC), средний объем эритроцита (MCV), среднее

содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH), уровень СФ. Учитывалась коррекция анемии препаратами перорального и внутривенного железа, объем кровопотери, число аппаратных реинфузий эритроцитов и трансфузий донорских компонентов крови, а также применение факторов свертывания крови (ФСК) и число койко-дней, проведенных в стационаре. С учетом различного объема кровопотери пациентки были разделены на две подгруппы по методу родоразрешения: подгруппа 1 – родоразрешение через естественные родовые пути ($n = 84$), подгруппа 2 – абдоминальное родоразрешение ($n = 66$).

Определение гематологических показателей проводилось на полуавтоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-2300, Biomedical Electronics. Массовая концентрация HGB определялась гемиглобинцианидным фотометрическим методом, проводилось измерение концентрации RBC, MCH, MCV. Забор венозной крови производили в вакуумную пробирку Vacuette premium. Определение уровня СФ проводилось с помощью анализатора Cobas Integra 400 plus. За референсные интервалы для пациенток акушерского профиля принят уровень СФ 15,0–150 нг/мл. Интраоперационная аппаратная реинфузия эритроцитов (ИАРЭ) выполнялась с помощью аппарата C.A.T.S. plus (Fresenius), при этом нами использовался модифицированный вариант – с обработкой салфеток из операционного поля [25].

Критерии включения: беременные женщины, состоявшие на учете в женской консультации с I триместра, у которых беременность завершилась своевременными либо преждевременными родами (как через естественные родовые пути, так и путем операции кесарева сечения).

Критерии исключения:

- возраст < 18 лет;
- анемия другого генеза (не связанная с ДЖ);
- В-24 (учитывая влияние антиретровирусной терапии на эритропоэз).

Источники данных. Медицинская карта – история родов (форма № 006/у), обменная карта (форма № 113/у), учетная форма коррекции ЖДА, протокол аппаратной реинфузии эритроцитов, протокол трансфузии донорской крови и ее компонентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы AtteStat (версия 12.5, Россия). Применялись методы описательной статистики, нормальность распределения оценивалась по критерию Колмогорова – Смирнова. При анализе количественных данных рассчитывались: среднее значение (M), стандартная ошибка (m), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), min и max значения признака. При отличии распределения от нормального – медиана и квартили (Me [$Q1$; $Q3$]). Для внутригруппового сравнения при параметрическом распределении использовался двухсторонний критерий Стьюдента для связанных выборок, при непараметрическом – парный критерий Вилкоксона.

Объем выборки определялся ($n = 150$, расчет по HGB) с учетом стандартного отклонения (SD), коэффициентов

уровня значимости и мощности исследования ($Z\alpha$, $Z\beta$), величины различий (d) по приведенной формуле¹.

$$n = \frac{2\sigma^2 (Z\beta + \frac{Z\alpha}{2})^2}{d^2}, \quad (1)$$

где n – объем выборки, σ – стандартное отклонение, $Z\alpha$, $Z\beta$ – коэффициенты, задающие уровень значимости и мощность исследования, d – величина наблюдаемых различий. Расчет для данного исследования: $\sigma = 7,4$; $Z\alpha/2 = 1,96$; $Z\beta = 1,64$; $d = 3$ (г/л).

$$N = \frac{2 \times 7,4^2 (1,64 + 1,96)^2}{3^2} = 150 \quad (2)$$

Сравнение качественных данных проводилось с помощью критерия Хи-квадрат. Результаты всех тестов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки с I триместра находились на учете по беременности в женской консультации. Средний возраст беременных составил $29,9 \pm 0,4$ года, из них первородящих было 57 (38%), вторые роды – у 59 женщин (39,3%), третьи – у 23 (15,3%), четвертые – у 10 (6,7%), в 1-м случае (0,7%) наблюдались пятые роды. Своевременные роды составили 79,3%, преждевременные (в сроке от 24 до 35 нед. гестации) произошли у 31 пациентки, что составило 20,7%. В 15 случаях преждевременные роды произошли через естественные родовые пути, у 16 женщин выполнено досрочное абдоминальное родоразрешение.

Всего в исследуемой группе пациенток операция кесарева сечения (КС) была выполнена у 66 женщин (44%). Показаниями к абдоминальному родоразрешению явились: несостотельный рубец на матке – 29/66 (43,9%), тяжелая преэклампсия – 9/66 (13,6%), биологическая незрелость родовых путей – 7/66 (10,6%), многоплодная беременность – 7/66 (10,6%), врастание плаценты – 4/66 (6,1%), предлежание плаценты – 4/66 (6,1%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 3/66 (4,5%), HELLP-синдром – 3/66 (4,5%). Гистерэктомия в связи с массивной акушерской кровопотерей для остановки кровотечения была выполнена у 4 родильниц.

Частота ЖДА по уровню концентрации HGB на этапе дородового наблюдения в I, II и III триместрах беременности представлена в табл. 1.

Как видно из приведенной табл. 1, во II триместре анемия регистрировалась менее чем у половины пациенток исследуемой группы (у 43% – ЖДА легкой степени, у 1,2% – ЖДА средней степени). Однако к моменту родов (в конце III триместра), несмотря на проводимую коррекцию, анемия наблюдалась практически у всех беременных, только у 2% пациенток ЖДА не была выявлена.

Коррекция ЖДА во время беременности проводилась препаратами перорального железа в 94% случаев. При этом у 8 беременных (5,4%), несмотря на выявленную анемию легкой степени, коррекция не проводилась. Из пероральных железосодержащих препаратов назначались следующие:

- железа (III) гидроксид полимальтозат (Феррум Лек, Lek DD, Словения) – у 111 (75,5%) женщин;
- железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер®, «Вифор Интернэшнл Инк.», Швейцария) – в 15 случаях (10,2%);
- железа сульфат с аскорбиновой кислотой (Сорбифер Дурулес, «ЭГИС», Венгрия) – в 6 случаях (4,2%);
- липофер (Сидерал Форте, «Фарма Нутра», Италия) – у 2 пациенток (1,4%);
- железа глюконата дигидрат (Тотема, «Иннотек», Франция) – у 3 беременных (2,1%);
- железа протеин сукцинилат (Ферлатум Фол, Italfarmaco, Италия) – в 1 случае (0,7%).

Необходимо отметить, что в 12 случаях проводилась смена препарата Феррум Лек на другие пероральные препараты ввиду побочных реакций и низкой эффективности. С целью лечения дородовой анемии препараты парентерального железа применялись только у двух пациенток. В одном случае – с целью коррекции анемии легкой степени во II триместре была начата терапия препаратом Феррум Лек, однако отмечались побочные эффекты в виде болей в эпигастральной области, диареи, в связи с чем препарат отменен. В III триместре, на сроке 34–35 нед., диагностирована анемия средней степени (HGB – 89 г/л, СФ – 5,2 нг/мл, СЖ – 4,7 нг/мл), и после консультации гематолога проведен курс парентерального железа (карбоксимальтозат железа, Феринжект, «Вифор (Интернэшнл) Инк.», Швейцария) по 500 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю, № 2 (общая доза – 1000 мг). Перед родоразрешением уровень HGB у данной пациентки составил 105 г/л. Во втором случае (двойня, ЭКО) анемия легкой степени выявлена с I триместра. При этом, несмотря на лечение Феррум Леком, во II триместре диагностирована анемия средней степени тяжести, после консультации гематолога назначен карбоксимальтозат железа по 500 мг 2 раза через 7 дней. К моменту родов уровень HGB у данной женщины составил 106 г/л, СФ – 18,9 нг/мл.

● **Таблица 1.** Частота железодефицитной анемии у беременных исследуемой группы ($n = 150$)

● **Table 1.** Frequency of iron-deficiency anemia in pregnant women of the study group ($n = 150$)

ЖДА (степень по уровню концентрации HGB)	Триместр		
	I	II	III
легкая	15 (10%)	71 (43%)	141 (94%)
средняя	1 (0,6%)	2 (1,2%)	6 (4%)
тяжелая	-	-	-

Примечание: ЖДА – железодефицитная анемия, легкая степень ($HGB < 110$ г/л в I и III триместрах, $HGB < 105$ в II триместре), средняя степень ($HGB < 90$ до 70 г/л), данные представлены как число пациенток, %.

¹ Глазков А.А. Основы статистической обработки научных данных. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Электрон. дан. М., 2017.

Анемия у пациенток с последующими преждевременными родами выявлена у 99% женщин (30/31). В III триместре ЖДА легкой степени наблюдалась у 29 беременных, средней степени – у 1. Коррекция анемии средней степени проводилась карбоксимальтозатом железа по 500 мг двухкратно, далее назначался Ферлатум Фол. С целью лечения анемии легкой степени у 23 женщин (в 76,7% случаев) использовался Феррум Лек, у 3 пациенток (10%) – Мальтофер, в 1 случае – Сорбифер, у 2 беременных коррекция ЖДА не проводилась. При этом анемия легкой степени у 33,3% пациенток с дальнейшими преждевременными родами была выявлена уже начиная со II триместра, проводилась коррекция указанными препаратами железа.

Лабораторные показатели перед родоразрешением. В рассматриваемой группе пациенток ($n = 150$) средний уровень HGB непосредственно перед родами составил $99,6 \pm 0,6$ г/л (78–122 г/л), RBC – $3,69 \pm 0,03 \times 10^{12}/\text{л}$ (табл. 2). Показатель MCV оставался в пределах допустимых значений – 87,4 fL [81,5; 90,5]. Среднее содержание HGB в отдельном эритроците (MCH) в исследуемой группе ($n = 150$) составило 27,5 pg [24,9; 28,6], что соответствует нижней границе нормы. Наиболее низкие показатели MCH были выявлены в первой подгруппе – 27,0 pg [24,3; 28,3]. На этапе дородового наблюдения тесты на содержание СФ выполнены только в 45% случаев (у 68 из 150 обследованных пациенток). При этом минимальное значение СФ составило 2,6 нг/мл, максимальное – 211 нг/мл.

Родоразрешение и послеродовый период. Средний объем кровопотери в первой подгруппе составил 200 мл (100; 200) и варьировал от 100 до 2800 мл. Во второй подгруппе периоперационная кровопотеря оказалась равной в среднем 675 мл (600; 800), от 400 до 3700 мл. Учет кровопотери проводился гравиметрическим методом, при использовании ИАРЭ – согласно данным аппарата. Патологическая кровопотеря (> 500 мл при вагинальных родах и > 1000 мл при абдоминальном родоразрешении) наблюдалась в обеих подгруппах. В 2 случаях после родов через естественные родовые пути развилось массивное кровотечение, потребовавшее органоносящей тактики (экстирпации матки). При этом общая кровопотеря составила 2899 и 2600 мл соответственно.

С целью коррекции объема циркулирующих эритроцитов в 10 случаях нами применялась ИАРЭ. Средний объем возврата аутоэрритромассы составил 300 мл (220; 400), от 210 до 710 мл, всего получено 3600 мл аутоэрритроцитов с гематокритом 68%. В дополнение к ИАРЭ трансфузия донорских эритроцитов потребовалась только в 3 случаях, при этом общий объем аллогенной эритро массы был 3505 мл (11 доз).

Трансфузия только донорской эритромассы (без применения ИАРЭ) проводилась у 2 пациенток после вагинальных родов. Донорская свежезамороженная плазма применялась только у 10 родильниц, ее средний объем составил 1165 мл (1100; 1200), от 900 до 1590 мл, криопреципитат использовался у 2 родильниц, тромбоконцентрат – в 3 случаях. Реакций и осложнений при использовании аутоэрритроцитов и аллогенных компонентов крови выявлено не было. Факторы свертывания крови (Эптаког альфа активированный, Коагил-VII, Generium, Россия) применялся у 9 пациенток (в соответствии с решением трансфузионного консилиума) в дозе 2,4 мг под контролем тромбоэластограммы и коагулограммы. Побочных эффектов и нежелательных явлений, связанных с применением Коагила-VII, нами не выявлено.

В послеродовом периоде ЖДА была диагностирована у всех обследованных родильниц. При этом анемия легкой степени наблюдалась у 124 женщин (82,7%), средней степени – в 23 случаях (15,3%), тяжелая анемия 3 степени – у 3 родильниц (2%). Коррекция анемии легкой степени проводилась во всех случаях препаратами перорального железа (Феррум Лек по 100 мг 1 р/сут). Побочных реакций, требующих отмены препарата, за время нахождения в стационаре не выявлено. В 28 случаях рекомендован прием глюконата железа (Тотема) на амбулаторном этапе.

Лечение анемии при HGB < 90 г/л включало в себя: в 14 случаях (61%) препарат парентерального железа (железа III гидроксид сахарозный комплекс, Ликферр 100, ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия) внутривенно капельно после проведения тест-дозы. В 6 случаях проводилась терапия Феррум Леком с дальнейшим переходом на Тотему, в 3 случаях родильницам сразу рекомендован прием Тотемы. Доза Ликферра варьировала от 200 до 500 мг, из побочных явлений в 4 случаях отмеча-

● **Таблица 2.** Гематологические показатели в исследуемых группах перед родоразрешением и на момент выписки из стационара
● **Table 2.** Hematological indicators in the study groups before delivery and at the time of discharge from the hospital

Показатель	Перед родоразрешением			На момент выписки после родов		
	В исследуемой группе ($n = 150$)	Подгруппа 1 ($n = 84$)	Подгруппа 2 ($n = 66$)	В исследуемой группе ($n = 150$)	Подгруппа 1 ($n = 84$)	Подгруппа 2 ($n = 66$)
HGB	$99,6 \pm 0,6$	$97,8 \pm 0,6$	$101,8 \pm 0,9$	$95,1 \pm 0,5$	$95,1 \pm 0,8$	$93,9 \pm 0,8^*$
RBC	$3,69 \pm 0,03$	$3,71 \pm 0,04$	$3,67 \pm 0,05$	$3,49 \pm 0,03$	$3,54 \pm 0,04$	$3,36 \pm 0,04^*$
MCV	87,4 [81,5; 90,5]	86,1 [80,3; 90,1]	88,6 [83,1; 90,8]	85,6 [81,9; 90,2]	86,2 [80,3; 90,5]	85,7 [82,5; 90,1]
MCH	27,5 [24,9; 28,6]	27,0 [24,3; 28,3]	27,8 [26; 28,9]	27,0 [24,7; 28,1]	26,9 [24,2; 28,5]	27,2 [25,4; 28,1]

Примечания: HGB – уровень гемоглобина (г/л), RBC – эритроциты ($10^{12}/\text{л}$), MCV – средний объем эритроцита (fL), MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (pg). * $p < 0,01$.

лись головокружение и головная боль, в одном случае – гиперемия и болезненность по ходу вены. Тяжелых реакций и осложнений не выявлено. Ввиду адекватного ответа пациенток на препараты железа, при отсутствии серьезных побочных реакций и осложнений, потребности в дополнительном назначении стимуляторов эритропоэза не возникло. Средний уровень HGB при выписке у 17 пациенток, получавших Ликферр, составил 89 г/л.

Лечение тяжелой анемии проводилось препаратом парентерального железа (Ликферр 100 – железа III гидроксид сахарозный комплекс), в одном случае дополнительно применялся рекомбинантный эритропоэтин (Веро-эпoэтин, ООО «Верофарм», Россия) в дозе 50 МЕ/кг, внутривенно 3 раза в неделю.

Лабораторные показатели на момент выписки из стационара представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, средний уровень HGB после родов в исследуемой группе составил $95,1 \pm 0,5$ г/л, что свидетельствует о его недостаточной коррекции. При сравнительном анализе уровня HGB и RBC перед родоразрешением и на момент выписки нами получено статистически значимое снижение указанных показателей в подгруппе 2 ($p_{1-2} = 4,1831E-10$ и $p_{1-2} = 4,36179E-07$ соответственно) (рис. 1, 2).

Показатель среднего содержания HGB в отдельном эритроците после родоразрешения в исследуемой группе составил 27,0 pg [24,7; 28,1], что соответствует нижней границе нормы. В обеих подгруппах у родильниц данный показатель оставался на нижней границе нормы. У 88 из 150 пациенток (59%) на момент выписки после родов определялся уровень СФ, который варьировал от 4,1 до 161,3 нг/мл. Аллергических и инфекционно-воспалительных осложнений у пациенток в послеродовом периоде не отмечалось. Среднее число койко-дней в послеродовом периоде составило $5,0 \pm 0,3$ сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Раннее выявление, дифференциальная диагностика и коррекция анемии и ДЖ, оптимизация массы собственных эритроцитов с учетом способа родоразрешения являются основополагающим принципом МКП во время беремен-

ности [26]. Риски, связанные с анемией во время беременности, лучше всего коррелируют с уровнем HGB в I триместре, т. е. до значимого прироста объема плазмы [17, 27].

В нашем исследовании при коррекции анемии на дородовом этапе прирост уровня HGB к концу III триместра беременности составил менее 10 г/л, ЖДА наблюдалась у 98% пациенток. Полученные данные могут быть обусловлены неверной дифференциальной диагностикой на амбулаторном этапе, недостаточным эффектом проводимой терапии пероральными препаратами железа, низкой приверженностью терапии либо недостаточной коррекцией препаратами внутривенного железа. Вышеуказанные причины, по нашему мнению, и привели к прогрессированию и нарастанию степени тяжести ЖДА.

Согласно российским протоколам критерии постановки диагноза ЖДА следующие: снижение уровня HGB в общем анализе крови < 110 г/л, снижение СФ < 30 мг/дл. [12]. Данные настоящего исследования продемонстрировали, что СФ определялся только у 45% беременных, а следовательно, у 55% исследуемых не проведена дифференциальная диагностика анемии на амбулаторном этапе ведения беременности. Мы считаем, что это послужило одной из основных причин неэффективности дальнейшей терапии. В связи с ретроспективным характером исследования выяснить причины пробелов в определении СФ не представляется возможным.

Определение концентрации СФ признано «золотым стандартом» оценки запасов железа в депо организма. Поскольку СФ является белком острой фазы, рекомендуется определять концентрацию С-реактивного белка (С-РБ) одновременно с определением СФ, если есть воспаление или оно подозревается. При беременности концентрация СФ < 30 мг/дл указывает на недостаточные запасы железа в организме и, следовательно, на высокий риск развития ЖДА. Снижение уровня ферритина < 15 мг/дл является четким диагностическим подтверждением ДЖ [19]. Уровень ферритина < 30 мг/дл свидетельствует о необходимости применения препаратов железа во время беременности [12, 28]. Это подтверждается данными канадских исследователей (2019), показавших, что более чем у 73% беременных женщин уровень ферритина не превышал 30 мкг/л при первом обращении по поводу

Рисунок 1. Уровень гемоглобина у пациенток в подгруппе 2
Figure 1. Hemoglobin level in patients in subgroup 2



Рисунок 2. Уровень эритроцитов у пациенток в подгруппе 2
Figure 2. Red blood cell level in patients in subgroup 2



беременности. При этом тесты на ферритин были выполнены у 70% беременных, и только 65% пациенток с верифицированным ДЖ получали пероральные препараты [17, 29]. На сегодняшний день скрининговое определение СФ на этапе прегравидарной подготовки, согласно мнению российских экспертов [30], признано оптимальным вариантом профилактики ЖДА беременных. На стационарном этапе исследования у 59% женщин к моменту выписки определялся СФ. Как известно, в первые 6 нед. после родов СФ не является специфическим маркером ДЖ, поэтому данный анализ особого диагностического смысла не имеет.

Кроме того, может быть выявлено уменьшение MCV, MCH (микроцитоз), однако при нормальной беременности MCV несколько увеличивается, в связи с этим при нетяжелых формах ДЖ MCV у беременных остается в пределах нормы [12]. Это подтверждается и полученными нами фактическими данными.

Одним из факторов недостаточной эффективности терапии ЖДА мы считаем тот факт, что практически не используется в отечественном родовспоможении изучение уровня гепсидина, являющегося универсальным гуморальным регулятором концентрации железа в плазме и тканях и показателем его метаболизма, а следовательно, терапия ЖДА носит эмпирический характер.

Ответ на прием перорального двухвалентного препарата железа (100 мг элементарного железа в день) – повышение концентрации HGB через 2 нед. на 10 г/л и более – считается диагностическим тестом ответа на терапию ЖДА [12, 31]. В случае отсутствия ответа на пероральное железо следует провести дальнейшее обследование, включающее определение СФ, концентрации витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови [19]. Проведенный нами сбор данных показал, что в рутинной практике дифференциальная диагностика на амбулаторном этапе ограничена.

В резолюции Совета экспертов РФ по профилактике и лечению ЖДА у беременных (2020 г.) отмечено, что приверженность беременных пациенток лечению ЖДА остается недостаточной. При этом одной из основных причин считаются побочные эффекты препаратов железа [30]. Возможно, низкая приверженность проводимой терапии или ее непродолжительность в ряде случаев привели к отсутствию ожидаемого эффекта терапии.

Выявленное нами несвоевременное начало терапии препаратами внутривенного железа в акушерстве характерно не только для России. В недавнем исследовании [17] показано, что и в благополучной Европе отмечалась аналогичная картина. Так, 3/4 парентерального железа вводилось уже в послеродовом периоде (в течение 3 нед. после родов), оставляя недостаточно времени для эритропоэза. Мы разделяем мнение наших зарубежных коллег о том, что причины позднего применения внутривенного железа у данной категории пациенток чаще всего связаны с отсутствием опыта врача при назначении внутривенного железа беременным, трудностями доступа к лекарству и обеспечения инфузии препарата, незнанием схемы и расчета дозы

современных внутривенных недекстрановых высокодозных препаратов железа с низким риском реакций гиперчувствительности. Мы видим на примере данной рутинной клинической практики, что, несмотря на то, что внутривенный комплекс железа карбоксимальтозат, заявленный в клинических рекомендациях кровосберегающих технологий в акушерской практике для беременных и родильниц как наиболее эффективный терапевтический подход, позволяющий в кратчайшие сроки получить максимальный эффект без необходимости дальнейших инфузий низкодозного железа, а также снизить риск переливания аллогенных эритроцитов [12], используется редко, в недостаточной дозе и с нарушением схемы инструкции, отсутствует на стационарном этапе терапии ЖДА. В обоих приведенных случаях его применения схема введения (по 500 мг 1 раз в неделю) и необходимая доза (1000 мг суммарно) внутривенного железа карбоксимальтозата были рассчитаны неверно. Это привело к отсутствию достижения целевого уровня HGB 110 г/л в III триместре беременности, перед родами. Согласно инструкции определение потребности в железе для данного внутривенного препарата рассчитывается по массе тела пациента и уровню HGB и не должно превышать 20 мг железа/кг инфузционно или 1000 мг 1 раз в неделю. В данных случаях для достижения результата терапии – концентрации HGB 110 г/л и более требовалась дозировка 1500 мг железа карбоксимальтозата (с введением 1000 мг инфузционно однократно и еще 500 мг через 7 дней)². Железа III гидроксид саха-розный комплекс, также рекомендованный в клиническом протоколе, назначался в недостаточном количестве в послеродовом периоде, о чем свидетельствует средний уровень HGB 89 г/л при выписке женщин из стационара. Необходимо рассчитывать кумулятивную терапевтическую дозу внутривенного препарата по схеме или формуле Ганзона, согласно инструкции, или переходить на более эффективное высокодозное внутривенное железо с учетом короткого периода послеродового пребывания в стационаре.

В России есть исследования, продемонстрировавшие, что у родильниц, получавших внутривенные препараты железа в необходимой терапевтической дозе во время беременности, послеродовые осложнения встречаются значимо реже по сравнению с пациентками, получавшими таблетированные препараты железа [32]. Необходимо как можно раньше рассмотреть вопрос о внутривенном введении железа женщинам, не отвечающим на терапию пероральными формами, не переносящим пероральное железо или с умеренной, или тяжелой анемией, чтобы обеспечить достаточное время для коррекции анемии до родов [33]. В консенсусном документе NATA 2018 г. рекомендованы (класс рекомендаций и уровень доказательности 1B) внутривенные препараты железа пациенткам с ДЖ и HGB < 80 г/л или вновь диагнисторованным ДЖ после 34 нед. гестации. Кроме того, парентеральные пре-

² Инструкция по применению лекарственного препарата Феринжект для медицинского применения. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32e9eff6-5f92-4a01-8bf2-849e2861f96a&t=

параты железа показаны женщинам с подтвержденной ЖДА, которые не ответили на правильно назначенный пероральный препарат железа (HGB повысился менее чем на 10 или 20 г/л через 2 или 4 нед. от начала приема препарата железа соответственно) либо при непереносимости пероральных препаратов, если срок гестации составляет > 14 нед. [19].

Ограничения

Поскольку проведенное исследование носило ретроспективный характер, не во всех случаях представлялось возможным четко проанализировать и описать причины неэффективности терапии ЖДА, а также оценить приверженность пациенток терапии пероральным железом. Конечный результат – уровень HGB перед родами. Кроме того, ферритин определялся только у 45% беременных.

ВЫВОДЫ

Несмотря на проводившуюся в течение беременности коррекцию пероральными препаратами железа, нами выявлено усугубление степени ЖДА по концентрации HGB перед родами.

Список литературы

- Лелевич С.В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности. Гродно: ГрГМУ; 2010. 52 с. Режим доступа: <http://grsmu.by/files/file/university/cafedry/klinicheskaya-immnologiya/files/ychebno-metod/2.pdf>.
- Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Анемия при беременности: алгоритмы диагностики и лечения железодефицита. *Акушерство и гинекология*. 2014;(8):138–143. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Anemiya-pri-beremennosti-algoritmy-diagnostiki-i-lecheniya-jelezodeficita.html>.
- Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):152–159. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.152.
- Drukier L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*. 2015;55(12):2799–2806. doi: 0.1111/trf.13252.
- Стрельникова Е.В., Федорова Т.А., Гурбанова С.Р., Завьялова И.В., Борзыкина О.М. Принципы диагностики и терапии железодефицитной анемии во время беременности и в послеродовом периоде. *Медицинский совет*. 2018;(7):79–83. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-79-83.
- Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M., Paciorek C.J., Flaxman S.R., Branca F. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e16–e25. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
- Milman N. Iron and pregnancy – a delicate balance. *Annals of Hematology*. 2006;85(9):559–565. doi: 10.1007/s00277-006-0108-2.
- Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1 Suppl):257S–264S. doi: 10.1093/ajcn/72.1.257S.
- Harstad T.W., Mason R.A., Cox S.M. Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay. *Am J Perinatol*. 1992;9(4):233–235. doi: 10.1055/s-2007-994778.
- De Leeuw N.K., Lowenstein L., Hsieh Y.S. Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45(4):291–315. doi: 10.1097/00005792-196607000-00002.
- Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M., Besser M., Habler O., Kehlet H. et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233–247. doi: 10.1111/anae.13773.
- Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Башмакова Н.В. и др. *Кровесберегающие технологии в акушерской практике: клинические рекомендации*. М.; 2014. 31 с. Режим доступа: https://prof.ncagp.ru/upload/files/conf/krove_tx_2014.pdf.
- Озолиня Л.А., Керчелаева С.Б., Раздобреев И.А. Современные методы эффективной коррекции железодефицитной анемии в послеродовом периоде. *Медицинский совет*. 2017;(13):26–32. doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-26-32.
- Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность. *РМЖ. Мать и дитя*. 2012;(17):862–866. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnaya_anemija_i_beremennosty/
- Айрапетян М.С., Авалаин В.А., Татарова Н.А. Железодефицитная анемия как фактор риска преждевременных родов. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2019;15(32):8–10. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-32-8-10.
- Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332–395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
- VanderMeulen H., Strauss R., Lin Y., McLeod A., Barrett J., Sholzberg M., Callum J. The contribution of iron deficiency to the risk of peripartum transfusion: a retrospective case control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;20(1):196. doi: 10.1186/s12884-020-02886-z.
- Муñoz M., Gómez-Ramírez S., Kozek-Langenecker S., Shander A., Richards T., Pavia J. et al. Fit to fly: overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *Br J Anaesth*. 2015;115(1):15–24. doi: 10.1093/bja/aev165.
- Muñoz M., Peña-Rosas J.P., Robinson S., Milman N., Holzgreve W., Breymann C. et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med*. 2018;28(1):22–39. doi: 10.1111/tme.12443.
- Filippi V., Chou D., Ronsmans C., Graham W., Say L. Levels and Causes of Maternal Mortality and Morbidity. In: Black R.E., Laxminarayan R., Temmerman M., Walker N. (eds). *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities*. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2016. Vol 2. doi: 10.1596/978-1-4648-0348-2_ch3.
- Lumbiganon P., Laopaiboon M., Intarut N., Vogel J.P., Souza J.P., Gürmezoglu A.M., Mori R. Indirect causes of severe adverse maternal outcomes: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121(Suppl 1):32–39. doi: 10.1111/1471-0528.12647.
- Vogel J.P., Souza J.P., Mori R., Morisak N., Lumbiganon P., Laopaiboon M. et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on maternal and newborn health. *BJOG*. 2014;21(1):76–88. doi: 10.1111/1471-0528.12633.
- 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.

Полученные нами данные свидетельствуют, что у 55% пациенток не проведена дифференциальная диагностика анемии по СФ при ведении беременности.

На амбулаторном этапе необходима диагностика анемии по СФ у всех беременных, оценка ответа на терапию пероральными препаратами железа по HGB через 2 нед. и ее переносимости, с переходом при отсутствии результата на безопасные внутривенные недекстрановые препараты железа.

Для достижения целевой концентрации HGB при терапии внутривенными препаратами железа необходимо индивидуальное определение потребности в железе по массе тела пациенток и исходному HGB.

Комплексная коррекция акушерской кровопотери и послеродовой анемии с использованием аутоэрритроцитов, факторов свертывания крови и rationalной терапии ЖДА недекстрановыми высокодозными внутривенными препаратами железа позволит реализовать ограничительный подход к применению донорских компонентов крови.

Поступила / Received 15.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2020
Принята в печать / Accepted 05.09.2020



24. Theusinger O.M. Ein WHO Konzept – Patient Blood Management [A WHO concept – patient blood management]. *Praxis (Bern 1994)*. 2014;103(21):1257–1262. doi: 10.1024/1661-8157/a001801.
25. Ермолов А.С., Сахарова Е.А., Клюквин И.Ю., Хватов В.Б., Боголюбский Ю.А. Способ интраоперационной аппаратной реинфузии аутокрови. Патент RU 2232031. 2004. Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2232031>.
26. Surbek D., Vial Y., Girard T., Breymann C., Bencaiova G.A., Baud D. et al. Patient blood management (PBM) in pregnancy and childbirth: literature review and expert opinion. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(2):627–641. doi: 10.1007/s00404-019-05374-8.
27. 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*. 2020;33(15):2679–2689. doi: 10.1080/14767058.2018.1555811.
28. Api O., Breyman C., Çetiner M., Demir C., Eceder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Obstet Gynecol*. 2015;12(3):173–181. doi: 10.4274/tjod.01700.
29. Tang G., Lausman A., Abdulrehman J., Petrucci J., Nisenbaum R., Hicks L., Sholzberg M. Prevalence of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia during Pregnancy: A Single Centre Canadian Study. *Blood*. 2019;134(Suppl_1):3389. doi: 10.1182/blood-2019-127602.
30. Резолюция Совета экспертов по профилактике и лечению железодефицитной анемии у беременных. *Акушерство и Гинекология*. 2020;(4):230–232. doi: 10.18565/aig.2020.4.230-232.
31. Okam M.M., Koch T.A., Tran M.H. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica*. 2016;101(1):e6–e7. doi: 10.3324/haema-tol.2015.129114.
32. Агаджанян А.С., Зайнулина М.С., Молчанов О.Л. Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с железодефицитной анемией. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2019;26(2):56–61. doi: 10.24884/1607-4181-2019-26-2-56-61.
33. Виноградова М.А. Железодефицитная анемия во время беременности: особенности терапии. *Медицинский совет*. 2017;(20):194–197. doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-194-197.

References

- Lelevich S.V. *Clinical features and laboratory characteristics of pregnancy*. Grodno: Grodno State Medical University; 2010. 52 p. (In Russ.) Available at: <http://grsmu.by/files/file/university/cafedry/klinicheskaya-immunologiya/files/ychebno-metod/2.pdf>.
- Vinogradova M.A., Fedorova T.A., Rogachevsky O.V. Anemia in pregnancy: algorithms for diagnosis and treatment of iron deficiency. *Akushervstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014;(8):138–143. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Anemiya-pri-beremennosti-algoritmy-diagnostiki-i-lecheniya-jelezodeficiita.html>.
- Breymann C., Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):152–159. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.152.
- Drukier L., Hants Y., Farkash R., Ruchlemer R., Samueloff A., Grisar-Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*. 2015;55(12):2799–2806. doi: 0.1111/trf.13252.
- Strelnikova E.V., Fedorova T.A., Guranova S.R., Zavyalova I.V., Borzykina O.M. Principles of the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postnatal period. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(7):79–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-79-83.
- Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M., Paciorek C.J., Flaxman S.R., Branca F. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e16–e25. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
- Milman N. Iron and pregnancy – a delicate balance. *Annals of Hematology*. 2006;85(9):559–565. doi: 10.1007/s00277-006-0108-2.
- Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1 Suppl):257S–264S. doi: 10.1093/ajcn/72.1.257S.
- Harstad T.W., Mason R.A., Cox S.M. Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay. *Am J Perinatol*. 1992;9(4):233–235. doi: 10.1055/s-2007-994778.
- De Leeuw N.K., Lowenstein L., Hsieh Y.S. Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45(4):291–315. doi: 10.1097/00005792-196607000-00002.
- Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M., Besser M., Habler O., Kehlet H. et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233–247. doi: 10.1111/anae.13773.
- Sukhikh G.T., Serov V.N., Adamyan L.V., Fedorova T.A., Rogachevskiy O.V., Bashmakova N.V. et al. *Bloodsaving technologies in obstetric practice: clinical recommendations*. Moscow; 2014. 31 p. (In Russ.) Available at: https://prof.ncagp.ru/upload/files/conf/krovetex_2014.pdf.
- Ozolinya L.A., Kerchelaea S.B., Razdoborev I.A. Modern methods of effective correction of iron deficiency anaemia in the post-natal period. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(13):26–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-26-32.
- Protopopova T.A. Iron deficiency anemia and pregnancy. *RMZH. Mat i ditya = RMJ. Mother and child*. 2012;(17):862–866. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnaya_anemiya_i_beremennosty/
- Ayrapteten M.S., Avalyan V.A., Tatarova N.A. Iron-Deficiency Anemia as a Risk Factor of Premature Birth. *Efektivnaya farmakoterapiya. Akushervstvo i ginekologiya = Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2019;15(32):8–10. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-32-8-10.
- Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332–395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
- VanderMeulen H., Strauss R., Lin Y., McLeod A., Barrett J., Sholzberg M., Callum J. The contribution of iron deficiency to the risk of peripartum transfusion: a retrospective case control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):196. doi: 10.1186/s12884-020-02886-z.
- Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Kozek-Langenecker S., Shander A., Richards T., Pavia J. et al. 'Fit to fly': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *Br J Anaesth*. 2015;115(1):15–24. doi: 10.1093/bja/aev165.
- Muñoz M., Peña-Rosas J.P., Robinson S., Milman N., Holzgreve W., Breymann C. et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med*. 2018;28(1):22–39. doi: 10.1111/tme.12443.
- Filippi V., Chou D., Ronsmans C., Graham W., Say L. Levels and Causes of Maternal Mortality and Morbidity. In: Black R.E., Laxminarayan R., Temmerman M., Walker N. (eds.). *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities*. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2016. Vol 2. doi: 10.1596/978-1-4648-0348-2_ch3.
- Lumbiganon P., Laopaiboon M., Intarut N., Vogel J.P., Souza J.P., Gülmезоглу A.M., Mori R. Indirect causes of severe adverse maternal outcomes: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *B/OG*. 2014;121(Suppl 1):32–39. doi: 10.1111/1471-0528.12647.
- Vogel J.P., Souza J.P., Mori R., Morisak N., Lumbiganon P., Laopaiboon M. et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on maternal and newborn health. *B/OG*. 2014;21(1):76–88. doi: 10.1111/1471-0528.12633.
- Romanov A.Yu., Soldatova E.E., Gadzhieva A.R., Kesova M.I. Prevention of iron deficiency anemia in pregnancy and lactation. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):85–89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-85-89.
- Theusinger O.M. Ein WHO Konzept – Patient Blood Management [A WHO concept – patient blood management]. *Praxis (Bern 1994)*. 2014;103(21):1257–1262. doi: 10.1024/1661-8157/a001801.
- Ermolov A.S., Sakharova E.A., Klyukvin I.Yu., Khvatov V.B., Bogolyubskiy Yu.A. *Method for carrying out postsurgical instrumental autoblood reinfusion*. Patent RU 2232031. 2004. (In Russ.) Available at: <http://www.freepatent.ru/patents/2232031>.
- Surbek D., Vial Y., Girard T., Breymann C., Bencaiova G.A., Baud D. et al. Patient blood management (PBM) in pregnancy and childbirth: literature review and expert opinion. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(2):627–641. doi: 10.1007/s00404-019-05374-8.
- 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*. 2020;33(15):2679–2689. doi: 10.1080/14767058.2018.1555811.
- Api O., Breyman C., Çetiner M., Demir C., Eceder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period:

- Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(3):173–181. doi: 10.4274/tjod.01700.
29. Tang G, Lausman A., Abdulrehman J., Petrucci J., Nisenbaum R., Hicks L., Sholzberg M. Prevalence of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia during Pregnancy: A Single Centre Canadian Study. *Blood.* 2019;134(Suppl_1):3389. doi: 10.1182/blood-2019-127602.
 30. Expert Council Resolution on Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(4):230–232. (In Russ.) doi: 10.18965/aig.2020.4.230-232.
 31. Okam M.M., Koch T.A., Tran M.H. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica.* 2016;101(1):e6-e7. doi: 10.3324/haematol.2015.129114.
 32. Atajanyan A.S., Zaynulina M.S., Molchanov O.L. Features of labor and postpartum period in women with iron deficiency anemia. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2019;26(2):56–61. (In Russ.) doi: 10.24884/1607-4181-2019-26-2-56-61.
 33. Vinogradova M.A. Iron-deficiency anemia in pregnancy: peculiarities of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(20):194–197. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-194-197.

Вклад авторов

Концепция статьи – **Барковская Н.А., Вартанов В.Я.**

Написание текста – **Барковская Н.А., Каткова Н.Ю.**

Обзор литературы – **Вартанов В.Я., Куркина О.В.**

Перевод на английский язык – **Куркина О.В.**

Анализ материала – **Барковская Н.А., Каткова Н.Ю., Вартанов В.Я.**

Contribution of authors

Concept of article – **Natalya A. Barkovskaya, Vladimir Ya. Vartanov**

Text development – **Natalya A. Barkovskaya, Nadezhda Yu. Katkova**

Literature review – **Vladimir Ya. Vartanov, Olga V. Kurkina**

Translation into English – **Olga V. Kurkina**

Material analysis – **Natalya A. Barkovskaya, Nadezhda Yu. Katkova, Vladimir Ya. Vartanov**

Информация об авторах:

Барковская Наталья Александровна, к.м.н., заведующая отделением анестезиологии и реанимации, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Дзержинский перинатальный центр»; 606033, Россия, Нижегородская обл., Дзержинск, пр. Циолковского, д. 89; ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; e-mail: bar-natalya@mail.ru

Каткова Надежда Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; e-mail: katkova_nu@inbox.ru

Вартанов Владимир Яковлевич, д.м.н., профессор кафедры хирургии, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; e-mail: vartan9@yandex.ru

Куркина Ольга Владимировна, к.м.н., региональный медицинский советник, представительство «Vifor (Интернейшнл) Инк»; 125047, Россия, Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15; e-mail: olga.kurkina@viforpharma.com

Information about the authors:

Natalya A. Barkovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Head of Anaesthesiology and Reanimation Department, State Budgetary Healthcare Institution of Nizhny Novgorod Region "Dzerzhinsk Perinatal Center"; 89, Tsolkovsky St., Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod Region, 606033, Russia; Teaching Assistant, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; e-mail: bar-natalya@mail.ru

Nadezhda Yu. Katkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; e-mail: katkova_nu@inbox.ru

Vladimir Ya. Vartanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Surgery, Private Institution Educational Institution of Higher Education "Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; e-mail: vartan9@yandex.ru

Olga V. Kurkina, Cand. of Sci. (Med.), Medical Science Liaison, Representative Office "Vifor (International) Inc"; 10, Bldg. A, floor 15, Butyrsky Val St., Moscow, 125047, Russia; e-mail: olga.kurkina@viforpharma.com

doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-24-28

Оригинальная статья / Original article

Вагинальные пессарии и преждевременные роды

А.В. Мурашко[✉], ORCID: 0000-0003-0663-2909, e-mail: murashko@mail.ru

И.И. Кожарина, ORCID: 0000-0002-1120-2842, e-mail: iamkozharina@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Еланского, д. 2/1

Резюме

Введение. Спонтанные преждевременные роды остаются значимой проблемой акушерства, несмотря на многолетние исследования в этой области. По данным Росстата, частота преждевременных родов в России с 1980 по 2018 г. колеблется от 3,9% (1980 г.) с незначительным снижением до 3,3% (2008 г.) и подъемом до 4,4% (2013, 2018 гг.).

Цель исследования. Оценка эффективности использования вагинального пессария у беременных группы риска по развитию спонтанных преждевременных родов.

Материалы и методы. В исследование вошли 40 беременных, у которых по данным УЗИ в указанные сроки было выявлено укорочение ш/м до 25 мм или более и выставлен диагноз «ИЧН». Ретроспективно выделены две группы: в первую вошли 20 беременных с короткой шейкой матки (применились вагинальные пессарии), во вторую – тоже 20 беременных (вагинальные пессарии не использовались).

Результаты. В группе с вагинальными пессариями не было ранних преждевременных родов, средняя масса преждевременно рожденных новорожденных была выше, что благоприятно отразилось на их состоянии после родов: в исследуемой группе ни один новорожденный не потребовал нахождения в ОРИТН вследствие незрелости.

Заключение. Использование вагинальных пессариев у беременных с признаками ИЧН с соблюдением показаний и условий для данного метода в комбинации с прогестероном хотя и не может предотвратить все случаи ПР, но, по-видимому, позволяет снизить частоту ПР.

Ключевые слова: вагинальные пессарии, истмико-цervикальная недостаточность, спонтанные преждевременные роды, короткая шейка матки, прогестерон

Для цитирования: Мурашко А.В., Кожарина И.И. Вагинальные пессарии и преждевременные роды. *Медицинский совет*. 2020;(13):24–28. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-24-28.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vaginal pessaries and pre-term labor

Andrei V. Murashko[✉], ORCID: 0000-0003-0663-2909, e-mail: murashko@mail.ru

Irina I. Kozharina, ORCID: 0000-0002-1120-2842, e-mail: iamkozharina@gmail.com

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2/1, Elansky St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Introduction. Spontaneous preterm labor remains a significant problem in obstetrics, despite years of research in this area. According to official Russian statistic agency, the rate of preterm labor in Russia from 1980 to 2018 ranges from 3.9% (1980) with a slight decrease to 3,3% (2008) and an increase to 4,4% (2013, 2018).

Aim of the study. Evaluation of the effectiveness of using a vaginal pessary (VP) in pregnant women at risk of spontaneous preterm labor.

Materials and methods. The study included 40 pregnant women who, according to ultrasound, within the specified period revealed a shortening of the cervix to ≤ 25 mm and were diagnosed with cervical incompetence. Retrospectively, 2 groups were identified: first study group, which included 20 pregnant women with a short cervix, using VP, and second group of 20 pregnant women, who did not use a vaginal pessary.

Results. In the group with VP, no early preterm labor were noted; the average weight of preterm newborns in study group was higher, which had a favorable effect on their condition after childbirth: in the study group, not a single newborn required to be in the NICU due to immaturity.

Conclusion. Using of VP in pregnant women with signs of cervical incompetence in compliance with the indications and conditions for this method in combination with progesterone, although it can not prevent all cases of preterm labor, but, apparently, it allows to reduce the frequency of it.

Keywords: vaginal pessaries, cervical incompetence, pre-term labor, short cervix, progesterone

For citation: Murashko A.V., Kozharina I.I. Vaginal pessaries and pre-term labor. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):24–28. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-24-28.

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

ВВЕДЕНИЕ

Спонтанные преждевременные роды (СПР), т. е. роды до 37 нед. беременности, остаются значимой проблемой акушерства, несмотря на многолетние исследования в этой области. По данным Росстата, частота преждевременных родов в России с 1980 по 2018 г. колеблется от 3,9% (1980 г.) с незначительным снижением до 3,3% (2008 г.) и подъемом до 4,4% (2013, 2018 гг.)¹. За рубежом в 2007–2014 гг. также имелась незначительная тенденция к снижению СПР, однако в течение последних лет показатели вернулись к исходным². Так, в США в 2018 г. каждая 10-я беременность заканчивалась преждевременно [1].

Несмотря на относительно небольшой удельный вес недоношенных новорожденных, дети, рожденные преждевременно, вносят существенный вклад в перинатальную заболеваемость и смертность, особенно массой менее 1000 г (табл. 1).

● **Таблица 1.** Распределение новорожденных по массе по годам в России по данным Росстата*

● **Table 1.** Weight distribution of newborns by years in Russia according to Rosstat

Год	500–999 г	1000–1499 г	1500–1999 г	2000–2499 г	2501 и более
2013	0,37%	0,65%	1,32%	3,81%	93,84%
2017	0,37%	0,66%	1,30%	3,82%	93,84%
2018	0,38%	0,66%	1,29%	3,81%	93,85%
2019	0,40%	0,66%	1,29%	3,86%	93,78%

* Официальный сайт Росстата. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.

Однако примерно 95% случаев СПР остаются мало-восприимчивы к нашему лечению [2].

J. Vink, K. Myers считают, что фундаментально проблему «почему СПР развиваются, а наша терапия оказывается не столь эффективной» можно разделить на три части.

1. Мы не до конца понимаем строение и особенности тканей нормальной шейки и самой матки и тем более не понимаем, как они должны изменяться во время беременности: в связи с трудностью получения образцов тканей шейки матки/матки во время беременности.
2. Существующие гипотезы преждевременных родов крайне сложны и противоречивы: сюда можно отнести (не ограничиваясь только этим) и генетическую предрасположенность, и этнические различия, влияние факторов окружающей среды, гормональные причины, механические особенности, иммунные факторы, микробиологическое окружение, стресс и т. д.
3. Мы думаем о беременности как о едином целом, но в исследованиях СПР мы условно подразделяем на составляющие: матку, околоплодные оболочки, плод/

плаценту, шейку матки, которые и изучаем, хотя надо оценивать происходящие процессы в целом, не по отдельности, т. е. представляя симбиотические взаимоотношения.

Функция шейки матки во время гестации – сохранить плодный мешок внутри матки на протяжении беременности, при этом в родах должно произойти раскрытие шейки матки, чтобы обеспечить возможность рождения плода.

К настоящему времени, несмотря на огромное количество исследований процесса ремоделирования шейки матки, нет полного понимания, как шейка матки из твердой структуры, выдерживающей возрастающую нагрузку по мере прогрессирования беременности, переходит в мягкую и податливую, обеспечивающую рождение плода.

Теоретически преждевременное изменение структуры шейки матки: ее размягчение, укорочение, открытие цервикального канала (даже в отсутствие родовой деятельности) – может сопровождаться последующим пролабированием плодного пузыря и развитием СПР. И как следствие, предотвращение таких изменений шейки матки теоретически должно положительно сказаться на пролонгировании гестации.

Наиболее точным критерием в оценке вероятности развития СПР вследствие ИЦН считают длину шейки матки, измеренную при УЗИ с помощью вагинального датчика [3–5]. В литературе в качестве фактора риска СПР приводят длину шейки матки, измеренную по указанной схеме: в среднем менее 25 мм в сроке 20 нед. беременности (хотя встречаются рекомендации считать минимально допустимую длину ш/м от 15 до 30 мм в сроки от 16–26 нед.). Кроме того, ряд авторов учитывает форму (V-образную и расширение внутреннего зева ш/м) и диаметр цервикального канала как дополнительные факторы риска СПР [3, 6].

Попытки механической коррекции данной патологии предпринимаются достаточно длительное время: наиболее эффективными кажутся устройства, позволяющие перераспределить давление предлежащей части плода (опосредованное через околоплодные воды и плодные оболочки) с шейки матки на само устройство (мягкие силиконовые вагинальные кольца – пессарии), упирающиеся в стенки таза.

Цели исследования. В настоящее время существуют противоречивые данные по эффективности использования вагинальных пессариев (ВП) при короткой шейке матки: многие источники литературы свидетельствуют об их полной либо низкой эффективности, основываясь на достаточно гетерогенных популяциях беременных, угрожаемых по преждевременным родам.

В то же время мы, как и многие врачи, работающие в практическом здравоохранении, видим определенный позитивный эффект от использования ВП при четком соблюдении показаний и условий их применения.

Нами было предпринято ретроспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности использования ВП у беременных группах риска по развитию СПР.

¹ Официальный сайт Росстата. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.

² Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/reproductive-health/maternal-infant-health/pretermbirth.htm>.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критериями включения были: одноплодная беременность, срок гестации 18–26 нед. беременности, длина шейки матки менее 25 мм.

Критерии исключения включали любые признаки начавшихся преждевременных родов, разрыв околоплодных оболочек, отслойку плаценты или любое другое кровотечение из половых путей, хориомиомит, пороки плода, пролабирование плодных оболочек в цервикальный канал или во влагалище, предлежание плаценты, наличие патологической микрофлоры влагалища на момент включения в исследование.

В исследование вошли 40 беременных, родоразрешенных в клинике в 2019 г., у которых по данным УЗИ в указанные сроки было выявлено укорочение ш/м до 25 мм или более и выставлен диагноз «ИЦН».

Ретроспективно выделены 2 группы: 1-я – 20 беременных с короткой шейкой матки, с применением ВП, и 2-я группа – 20 беременных, у которых ВП не использовали. При этом все женщины в обеих группах получали базовую терапию прогестероном и были сопоставимы по возрасту и паритету.

Обязательным условием использования ВП было наличие результатов бактериологического исследования, выполненного не более чем за неделю до постановки ВП. При этом в случае выявления патогенных микроорганизмов (стрептококков группы Б), высоких титров условно-патогенных микроорганизмов ($>10^5$) перед использованием ВП проводили коррекцию этого состояния, в случае нормализации биоценоза – после повторного бактериологического исследования – выполняли постановку ВП.

Помимо бактериологического исследования вагинального содержимого, всем пациенткам выполняли клинический анализ крови, измерение температуры тела, УЗИ: любые признаки воспаления являлись противопоказанием к постановке ВП.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестические данные беременных обеих групп представлены в табл. 2:

Как видно из приведенных данных, обе группы достоверно не различались по возрасту, паритету и сроку постановки диагноза «ИЦН».

Таблица 2. Клинико-анамнестические данные беременных по группам

Table 2. Clinical and anamnestic data of pregnant women by groups

Группа	1-я (n = 20)	2-я (n = 20)
Средний возраст (лет)	32,6 ± 5,7	32,2 ± 5,0
Первобеременные (%)	70%	50%
Первородящие (%)	70%	80%
Беременность после ЭКО (%)	40%	20%
Срок беременности на момент диагностики ИЦН (нед.)	20,6 ± 1,7	19,8 ± 3,5

Характеристика шейки матки при бимануальном вагинальном исследовании и УЗИ по группам на момент постановки диагноза «ИЦН» представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, пациентки обеих групп также были сопоставимы по указанным параметрам.

Таблица 3. Характеристика шейки матки по группам при бимануальном вагинальном исследовании и УЗИ по группам на момент постановки диагноза «ИЦН»

Table 3. Characteristics of the uterine cervix by groups based on the bimanual vaginal examination and ultrasonography by groups at the time of cervical insufficiency diagnosis

Группа	1-я	2-я
Вагинальное исследование: Длина ш/м (см)	10,0 ± 7,5	10,1 ± 5,9
Консистенция мягкая (%) (кол-во)	80% 16	80% 16
Наружный зев приоткрыт (%) (кол-во)	85% 17	75% 15
УЗИ: длина ш/м (мм)	1,9 ± 0,5	1,7 ± 0,4
Состояние внутреннего зева (V-образной формы) (%)	60%	40%

Исход беременности в обеих группах представлен в табл. 4.

Таблица 4. Исход беременности у пациенток по группам

Table 4. Pregnancy outcomes in patients by groups

Группа	1-я	2-я
Роды < 33 нед. (%)	0	2 (10%)
Средняя масса недоношенных (<30 нед.) новорожденных (г)	-	1570 ± 185
роды < 37 нед. (%)	2 (10%)	4 (20%)
Средняя масса недоношенных (<37 нед.) новорожденных (г)	2505 ± 580	2055 ± 686
Средняя масса доношенных новорожденных	3019 ± 281	3180 ± 243
Потребность в ОРИТН (%)	0	2 (10%)

Несмотря на кажущееся отсутствие достоверных различий при расчете точного критерия Фишера для малых выборок, учитывающего точный срок родоразрешения по группам ($p = 0,036$), это может свидетельствовать о наличии различий между группами.

Как видно из табл. 4, частота преждевременных родов была несколько ниже у женщин с укорочением шейки матки, использовавших ВП в дополнение к прогестерону, по сравнению с группой принимавших только прогестерон. Очень ранних преждевременных родов не было в обеих группах. В группе с ВП не было ранних преждевременных родов, т. е. до 33 нед. беременности, и, соответственно, средняя масса преждевременно рожденных новорожденных была выше, что благоприятно отраз-

илось на их состоянии после родов: в исследуемой группе ни один новорожденный не потребовал нахождения в ОРИТН вследствие незрелости.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании О.Н. Беспаловой, Г.С. Саргсян показано, что в прогнозе ПР оценка шейки матки должна быть комплексной, включая в себя не только измерения по данным УЗИ, но и бимануальное вагинальное исследование с определением ее консистенции, локализации и т. д. Кроме того, при установке ВП необходимо учитывать отсутствие маточной активности и наличие базовой терапии, что повышает эффективность процедуры.

Использование ВП в комбинации с прогестероном является безопасным и, вероятно, эффективным методом профилактики ПР у беременных с короткой шейкой во втором триместре беременности. Считают, что такое комбинированное лечение позволяет пролонгировать беременность примерно на 13,5 нед. [7].

В наблюдательном ретроспективном исследовании 2020 г. авторов из Японии [8], выполненном на 95 беременных с короткой шейкой матки, установили, что комбинированное использование ВП и прогестерона снижало частоту ПР (<36 нед.) по сравнению с использованием длительного токолиза (бета-миметиками). Женщины, использовавшие ВП, отмечали усиление выделений из половых путей, других значимых осложнений не было.

Я.А. Егорова, А.Н. Рыбалка в исследовании 2014 г. на 103 беременных при сравнении циркуляжа и ВП в коррекции ИЦН получили, что частота преждевременных родов в 5,5 раза была выше у пациенток с хирургической коррекцией по сравнению с ВП.

СПР считают синдромом с многофакторной этиологией: инфекция/воспаление, сосудистые нарушения, старение децидуальной оболочки, перерастяжение матки, уменьшение действия прогестерона, заболевание шейки матки, разрыв фето-материнской связи, преждевременная активация иммунной системы плода, стресс матери и другие причины. Генетические и факторы окружающей

среды вносят дополнительный вклад в ПР. И логическим следствием этой сложности синдрома ПР является то, что, по-видимому, нет единого маркера ПР, позволяющего выявить пациентов с риском ПР, равно как нет и единой процедуры, позволяющей предотвратить ПР [5].

Те же авторы [5] на основании системного обзора и метаанализа сделали вывод, что в настоящее время нет достаточных доказательств, что использование ВП у беременных с укорочением шейки матки предотвращает ПР или улучшает перинатальные исходы.

В то же время в проспективном исследовании [9], выполненном на 196 беременных с укорочением шейки матки ≤ 25 мм, выявили, что частота ПР была одинаковой при наличии или отсутствии дополнительных факторов риска ПР у данного контингента, так же как и действие ВП и вагинального прогестерона.

Кроме того, авторы исследования на 240 беременных с ИЦН [10] установили, что использование ВП или циркулярного шва на шейку матки в комбинации с вагинальным прогестероном у беременных с высоким риском ПР позволяет значительно снизить частоту ПР. Аналогичной точки зрения придерживаются С.Н. Занько и соавт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В литературе существуют противоречивые данные по использованию ВП при риске укорочении шейки матки в сроки 16–24 нед. беременности, причем метаданные свидетельствуют скорее об отсутствии эффекта при применении ВП у беременных с риском СПР.

Вместе с тем использование ВП у беременных с признаками ИЦН с соблюдением показаний и условий для данного метода в комбинации с прогестероном хотя и не может предотвратить все случаи ПР, но, скорее всего, позволяет снизить частоту ПР. Но как бы то ни было, необходимо проведение дальнейших проспективных мультицентровых исследований для получения окончательных выводов.

Поступила / Received 31.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2020

Принята в печать / Accepted 21.09.2020



Список литературы

- Vink J., Myers K. Cervical Alterations in Pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:88–102. doi: 10.1016/j.bpg.2018.03.007.
- Norman J.E., Shennan A.H. Prevention of preterm birth – why can't we do any better? *Lancet.* 2013;381(9862):184–185. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61956-4.
- Беспалова О.Н., Саргсян Г.С. Эффективность акушерского пессария при угрожающих преждевременных родах и короткой шейке матки. *Медицинский совет.* 2017;(13):118–126. doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-118-126.
- Занько С.Н., Можейко Л.Ф., Потапов В.А., Захаренкова Т.Н., Зверко В.Л., Бут-Гусаим Л.С. Синдром короткой шейки матки (преждевременные роды – игра на опережение). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2013;(6):96–111. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20872860>.
- Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K.H. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):42–65. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.266.
- Егорова Я.А., Рыбалка А.Н. Разгружающий акушерский пессарий как дополнение к лечению истмико-цervикальной недостаточности. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2014;4(2):17–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23604028>.
- Daskalakis G., Zacharakis D., Theodora M., Antsaklis P., Papantoniou N., Loutradis D., Antsaklis A. Safety and efficacy of the cervical pessary combined with vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth. *J Perinat Med.* 2018;46(5):531–537. doi: 10.1515/jpm-2017-0009.
- Tajima M., Yanazume S., Orita Y., Tazaki Y., Shinya M., Kobayashi H. Cervical pessary plus vaginal progesterone versus long-term tocolysis for the prevention of preterm birth: An observational retrospective study. *Int J Obstet.* 2020;150(2):206–212. doi: 10.1002/ijog.13164.
- Daskalakis G., Zacharakis D., Pergialiotis V., Kalmantis K., Theodora M., Siristatidis C. et al. Evaluation of the efficacy of cervical pessary combined with vaginal progesterone in women with a short cervix and additional risk factors for preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;(3):1–7. doi: 10.1080/14767058.2019.1634686.
- Barinov S.V., Artymuk N.V., Novikova O.N., Shamina I.V., Tirskaya 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;(3):1–9. doi: 10.1080/14767058.2019.1656195.

References

1. Vink J., Myers K. Cervical Alterations in Pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:88–102. doi: 10.1016/j.bpropgyn.2018.03.007.
2. Norman J.E., Shennan A.H. Prevention of preterm birth – why can't we do any better? *Lancet.* 2013;381(9862):184–185. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61956-4.
3. Bespalova O.N., Sargsyan G.S. The effectiveness of the obstetric pessary for threatening preterm birth and short cervix. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(13):118–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-118-126.
4. Zanko S., Mozheiko L., Potapov V., Zakharenkova T., Zverko V., But-Gusaim L. Short uterine cervix syndrome (preterm delivery – advanced game). *Reproaktivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe.* 2013;(6):96–111. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20872860>.
5. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K.H. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):42–65. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.266.
6. Egorova Y.A., Rybalka A.N. Obstetric pessary as an adjunct to the treatment of cervical incompetence. *Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2014;(2):17–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23604028>.
7. Daskalakis G., Zacharakis D., Theodora M., Antsaklis P., Papantoniou N., Loutradis D., Antsaklis A. Safety and efficacy of the cervical pessary combined with vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth. *J Perinat Med.* 2018;46(5):531–537. doi: 10.1515/jpm-2017-0009.
8. Tajima M., Yanazume S., Orita Y., Tazaki Y., Shinya M., Kobayashi H. Cervical pessary plus vaginal progesterone versus long-term tocolysis for the prevention of preterm birth: An observational retrospective study. *Int J Obstet.* 2020;150(2):206–212. doi: 10.1002/ijgo.13164.
9. Daskalakis G., Zacharakis D., Pergialiotis V., Kalmantis K., Theodora M., Siristatidis C. et al. Evaluation of the efficacy of cervical pessary combined with vaginal progesterone in women with a short cervix and additional risk factors for preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;(3):1–7. doi: 10.1080/14767058.2019.1634686.
10. Barinov S.V., Artymuk N.V., Novikova O.N., Shamina I.V., Tirskaya 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;(3):1–9. doi: 10.1080/14767058.2019.1656195.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Кожарина И.И., Мурашко А.В.

Написание текста – Мурашко А.В.

Обзор литературы – Мурашко А.В., Кожарина И.И.

Статистический анализ – Мурашко А.В.

Обработка результатов – Кожарина И.И., Мурашко А.В.

Contribution of authors

Concept of the article – Irina I. Kozharina, Andrei V. Murashko

Text development – Andrei V. Murashko

Literature review – Andrei V. Murashko, Irina I. Kozharina

Material analysis – Andrei V. Murashko

Statistical processing – Irina I. Kozharina, Andrei V. Murashko

Информация об авторах:

Мурашко Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением патологии беременности №1 Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Еланского, д. 2/1; e-mail: murashko@mail.ru

Кожарина Ирина Игоревна, клинический ординатор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Еланского, д. 2/1; e-mail: iamkozharina@gmail.com

Information about the authors:

Andrei V. Murashko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pregnancy Pathology No. 1. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2/1, Elansky St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: murashko@mail.ru

Irina I. Kozharina, Resident Medical Practitioner, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2/1, Elansky St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: iamkozharina@gmail.com

Трансфузиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения у беременных высокого риска развития кровотечения при контроле гемостаза

А.Ю. Королев

Т.А. Федорова[✉]

e-mail: t_fyodorova@oparina4.ru

А.В. Пырегов

О.В. Рогачевский

Р.Г. Шмаков

О.С. Безнощенко

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

Резюме

Введение. Ведение беременных с аномальной инвазией плаценты требует мультидисциплинарного подхода, включая оптимизацию анестезиологического обеспечения и хирургических подходов, применение технологий кровесбережения, наличие современных гемостатических препаратов, ингибиторов фибринолиза, доступности компонентов крови, лабораторной поддержки, предотвращение коагулопатии и оптимизацию послеоперационной анальгезии.

Цель исследования. Оптимизация трансфузиологического обеспечения абдоминального родоразрешения беременных группы риска по развитию акушерских кровотечений путем контролируемой коррекции нарушений системы гемостаза.

Материалы исследования. Группу исследования составили 24 женщины с аномальной инвазией плаценты (АИП) и кровотечением во время кесарева сечения в возрасте от 23 до 47 лет на сроке беременности от 32 до 36 нед. Первую группу составили 14 пациенток – в составе комплексной терапии вводилась транексамовая кислота; вторую группу – 10 женщин, которым в составе комплексной терапии вводилась аминометилбензойная кислота.

Результаты. У всех пациенток использована аппаратная реинфузия аутогеритроцитов. Трем пациенткам первой группы (21,4%) при рефрактерном кровотечении был введен рекомбинантный VIIa-фактор свертывания (Коагил-VII, Россия) в дозе 60 мкг/кг массы (средняя доза $6,6 \pm 1,4$ мг), отмечено уменьшение кровотечения, операция закончена в объеме метропластики. Восьми пациенткам на начальном этапе развития кровотечения до введения свежезамороженной плазмы (СЗП) вводился концентрат протромбинового комплекса 600–1 200 ЕД, что позволило сократить объемы донорской СЗП у этих пациенток. При исследовании гемостаза выявлена обратная связь очень высокой силы между объемом кровопотери и уровнем фибриногена в группах пациенток.

Заключение. Применение фактора VIIa при рефрактерном массивном акушерском кровотечении (МАК) у пациенток с АИП позволяет сократить объем кровопотери, выполнить метропластику и сохранить fertильность женщины. Менеджмент крови пациента (МКП) у беременных с АИП позволяет реализовать органосохраняющую тактику у 91,7% женщин.

Ключевые слова: беременность, аномальная инвазия плаценты, массивное кровотечение, менеджмент крови пациента, гемостаз, тромбоэластография, тромбодинамика

Для цитирования: Королев А.Ю., Федорова Т.А., Пырегов А.В., Рогачевский О.В., Шмаков Р.Г., Безнощенко О.С. Трансфузиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения у беременных высокого риска развития кровотечения при контроле гемостаза. *Медицинский совет*. 2020;(13):29–38. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-29-38.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Transfusion management of abdominal delivery in pregnant women at high risk of bleeding with hemostasis control

Alexey Y. Korolev

Tatiana A. Fedorova[✉]

e-mail: t_fyodorova@oparina4.ru

Aleksei V. Pyregov

Oleg V. Rogachevskiy

Roman G. Shmakov

Olga S. Beznoshchenko

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

Abstract

Objective of the study. Optimization of transfusion support of abdominal delivery in pregnant women at risk of obstetric haemorrhage using monitored management of haemostasis disorders.

Study materials. The study group consisted of 24 women of 23–47 years old with abnormal placental invasion (API) and bleeding during caesarean section at a gestational age of 32–36 weeks. Group 1 consisted of 14 patients, who were injected with tranexamic acid as part of combined therapy; Group 2 consisted of 10 women, who were injected with aminomethylbenzoic acid as part of combined therapy.

Results. All patients received instrumental autoerythrocyte reinfusion. Three patients of Group 1 (21.4%) with refractory bleeding received recombinant coagulation factor VIIa (Coagil, Russia) at a dose of 60 µg/kg body weight (average dose 6.6 ± 1.4 mg), a

decrease in bleeding was observed, the operative treatment was completed in the form of metroplasty. In the early stages of bleeding, eight patients were injected with a prothrombin complex concentrate of 600–1,200 IU before administration of fresh-frozen plasma (FFP), which allowed to reduce the volume of donor FFP in these patients. The study of hemostasis showed a very high inverse relationship between extent of blood loss and fibrinogen level in the groups of patients.

Conclusion. The use of factor VIIa in refractory major obstetric haemorrhage (MOH) in patients with API allows to reduce the blood loss, perform metroplasty, and preserve the woman's fertility. Patient blood management (PCM) in pregnant women with API makes it possible to conduct organ-preserving treatment in 91.7% of women.

Keywords: pregnancy, abnormal invasion of the placenta, massive postpartum hemorrhage, patient blood management, hemostasis, thromboelastography, thrombodynamics

For citation: Korolev A.Y., Fedorova T.A., Pyregov A.V., Rogachevskiy O.V., Shmakov R.G., Beznoshchenko O.S. Transfusion management of abdominal delivery in pregnant women at high risk of bleeding with hemostasis control. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2020;(13):29–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-29-38.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, кровотечения являлись главной причиной в структуре материнской смертности, составляя 25% [1]. На современном этапе особую роль в профилактике и лечении акушерских кровотечений играют принципы менеджмента крови пациента (МКП) – направление в хирургии и трансфузиологии, нацеленное на наиболее полное сохранение собственной крови больного и минимальное применение компонентов донорской крови при выполнении обширных оперативных вмешательств; МКП связан с максимальной активацией гемоглобина, снижением кровопотери во время операции и в послеоперационном периоде, с использованием альтернативных гемотрансфузиям препаратов, в случаях когда это возможно и целесообразно. МКП оптимизирует медицинские и хирургические результаты лечения пациентов путем клинического контроля и сохранения крови пациента. МКП снижает потребности в переливании компонентов аллогенной крови и уменьшает расходы лечебного учреждения, обеспечивая при этом доступность компонентов крови для пациентов, которым они необходимы¹ [2].

В акушерской практике особую группу составляют пациентки с высоким риском развития кровотечений. Это прежде всего пациентки с аномальной инвазией плаценты (АИП). Термин «аномальная инвазия плаценты» был введен в 2013 г. и определен как «плацента, которую нельзя удалить спонтанно или вручную без возникновения сильного кровотечения» [3]. АИП представляет собой патологию анатомии плаценты, характеризующуюся аномальной имплантацией с различной степенью прорастания в стенку матки. За последние 10 лет встречаемость аномалий плацентации увеличилась на 30% – с 20,6 до 26,9 на 10 000 человек [4]. Аномалии плацентации при кесаревом сечении являются причиной развития массивной кровопотери, половины случаев гистерэктомии и значительно повышают потребность в мероприятиях интенсивной терапии [5, 6]. Ведение и родоразрешение беременных с АИП требует мультидисциплинарного подхода, включая оптимизацию анестезиологического обе-

спечения и хирургических подходов, применение технологий кровесбережения, наличие современных гемостатических препаратов, ингибиторов фибринолиза, доступности компонентов крови, лабораторной поддержки, предотвращение коагулопатии и оптимизацию послеоперационной анальгезии [7, 8].

Цель настоящего исследования – оптимизация трансфузиологического обеспечения абдоминального родоразрешения беременных группы риска по развитию акушерских кровотечений путем контролируемой коррекции нарушений системы гемостаза.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 80 беременных группы высокого риска развития кровотечения была выделена основная группа из 24 женщин с АИП (23 пациентки имели предлежание и врастание плаценты, и у одной пациентки было полное предлежание плаценты) в возрасте от 23 до 47 лет (средний возраст $34,7 \pm 11,8$ года); гестационный срок от 32 до 36 нед., находившихся на обследовании и лечении в отделениях акушерского профиля ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». У 24 пациенток при оперативном родоразрешении развилось массивное акушерское кровотечение (МАК). Женщины были разделены на группы в зависимости от используемого ингибитора фибринолиза (ИФ): первую группу составили 14 пациенток, которым во время оперативного родоразрешения в составе комплексной терапии вводилась транексамовая кислота (суммарная доза ТК составила 40 мг/кг). Средняя дозировка ТК в 1-й группе пациенток составила $3\ 107 \pm 684,4$ мг. Вторую группу составили 10 женщин, которым в составе комплексной терапии применялась аминометилбензойная кислота (АМБК), суммарная доза составила 100 мг (из расчета 1–1,8 мг/кг). Массивной кровопотерей считалась интраоперационная кровопотеря более 25% ОЦК в соответствии с клиническими рекомендациями «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях»² и приказом Минздрава РФ от 2 апреля 2013 г. №183н «Об

¹ Blood Matters Program, Department of Health, Victoria, Australia. Available at: <http://www.health.vic.gov.au/bloodmatters/tools/management.html>.

² Клинический протокол «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» МЗ РФ от 29.05.2014 №15-4/10/2-3881.

утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов»³.

Все беременные были обследованы в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»⁴. При обследовании беременных с АИП использовались клинические, специальные (ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография малого таза) и лабораторные методы: общий анализ крови (на анализаторах Sysmex XS 800i и Sysmex XT 4000i). Исследование гемостаза включало: фибриноген по Клауссу, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (коагулометр ACL TOP 700 Instrumentation Laboratory, USA), тромбоэластометрию (ТЭГ) (аппарат ROTEM delta Tem Innovations GmbH, Германия); глобальный тест «Тромбодинамика» на регистраторе тромбодинамики (ООО «ГемаКор», Москва, Россия), при котором оценивались показатели скорости роста сгустка, задержки роста, начальной скорости, размера сгустка через 30 мин, его плотность, время появления спонтанных сгустков. Для определения объема кровопотери использовали методы: визуальный, гравиметрический и на основании показателей аппарата типа «Селл-сейвер» при автоматическом режиме работы с получением аутозироцитов с гематокритом 55–60%.

Интраоперационная оценка состояния пациентки включала: оценку гемодинамических параметров; потребность в инфузционной терапии и переливании препаратов крови (эритроцитарной массы и СЗП); потребность во введении гемостатических препаратов (активированный рекомбинантный VII-фактор свертывания (rFVIIa), концентрат протромбинового комплекса); оценку объема ИТТ в операционной; темп диуреза. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica ver. 13.0 (Statsoft® Inc.). Нормальность распределения количественных признаков проверялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Систематизация анализируемых данных проводилась путем расчета среднего значения ± стандартное (среднеквадратичное) отклонение. Сравнение полученных показателей между группами выполнено с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических данных. Отличия считались достоверными при вероятности более 95% ($p < 0,05$). Анализ различий в группах для количественных признаков проводился с использованием критерия Хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамnestических данных 24 беременных с АИП и МАК выявлено, что большинство пациенток (92,5%) имело сопутствующую патологию в количестве

от 1 до 5 нозологических форм. Наиболее часто отмечено нарушение жирового обмена: у 13 женщин из 24 (54,1%). Заболевания желудочно-кишечного тракта отметили 7 женщин (29%). Болезни органов дыхания в анамнезе имели 5 пациенток (20%). Заболевания мочеполовой системы выявлены у 6 женщин (25%). В структуре гинекологической заболеваемости миома матки была у пяти пациенток (20,8%), причем у двух пациенток ранее была выполнена миомэктомия. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков матки отмечены у 11 женщин из 24 (45,8%), бесплодие было у шести (25%) пациенток. Перенесли хотя бы одну из внутриматочных манипуляций (выскабливание слизистой оболочки матки, вакуум-аспирация, гистероскопия) 14 пациенток исследуемой группы (58,3%). У 3 пациенток (12,5%) была антенатальная гибель плода в предыдущую беременность в III триместре. Гемотрансфузионный анамнез пациенток показал, что у четырех (16,6%) женщин ранее было переливание донорских компонентов крови в связи с осложнениями при предыдущих родах. Среднее число беременностей, включая настоящую, составило $3,7 \pm 1,06$. Среднее количество оперативных родоразрешений в анамнезе составило $2,9 \pm 0,81$. Абдоминальному родоразрешению в акушерском анамнезе отводится отдельное место в анализе факторов риска врастания плаценты. Известно, что неполноценная репарация и реэпителиализация стенки матки в области рубца, нарушение кровоснабжения, истончение нижнего маточного сегмента способствуют нарушению процессов имплантации и плацентации [9]. Настоящее исследование, так же как и ряд других, подтвердило связь между частотой КС и риском врастания плаценты [10–12]. Из 24 пациенток с АИП у 14 (58,3%) в анамнезе было 1 КС, у 5 (20,8%) – 2 КС, у 5 (20,8%) – 3 или более. Настоящая беременность в 16,6% (4 женщины) наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Течение данной беременности у 87,5% (21) женщин сопровождалось угрозой прерывания. Анемия перед операцией отмечалась у 14 (58,3%) пациенток. По данным крупных метаанализов показано, что анемия является фактором риска тяжелого ПРК, увеличивая его вероятность в 4,27 раза [13]. Также анемия рассматривается как серьезный фактор, приводящий к повышению послеоперационной заболеваемости, ухудшению исходов лечения, к повышению частоты трансфузии аллогенных эритроцитов [14, 15]. Всем 24 беременным произведено донное кесарево сечение, метропластика, компрессионный комплексный дистальный гемостаз по методике: билатеральное наложение турникетных жгутов на основание широких связок и шеечно-перешеечную область, дополненное управляемой баллонной тампонадой матки [16]. Средний срок, на котором было выполнено родоразрешение в нашем исследовании, составил 35 нед. 4 дня ± 12 дней. У пациенток с АИП наиболее рациональным считается родоразрешение до 36 нед., при котором на фоне нарушенной регуляции инвазии ворсин хориона, не ингибирующейся должным образом и не останавливающейся в течение всей бере-

³ Приказ МЗ РФ от 20.04.2013 №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и ее компонентов».

⁴ Приказ МЗ РФ №572н от 12.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

менности, структуры плода уже являются зрелыми в достаточной степени. Оперативное родоразрешение проводилось мультидисциплинарной операционной бригадой в составе акушера, хирурга, анестезиолога-реаниматолога, трансфузиолога, врача-лаборанта в условиях интраоперационной реинфузии аутоэрритроцитов на аппарате Cell-Saver 5 (Haemonetics). В операционной подготовлены ТК, АМБК, rFVIIa (Коагил-VII), концентрат протромбинового комплекса, лейкоцитарные фильтры, 2000 мл СЗП, донорская эритроцитная взвесь 500 мл. При проведении предоперационной подготовки у всех пациенток 1-й и 2-й групп была выполнена катетеризация правой внутренней яремной вены под ультразвуковым контролем. У 100% женщин операция проводилась в условиях низкодозированной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА). КСЭА показала себя эффективной и безопасной методикой при оперативном родоразрешении у пациенток с АИП. C. Staikou et al. считают, что применение эпидурального компонента позволяет обеспечить адекватное обезболивание на длительный период [17]. У двух пациенток (8,3%) при развитии геморрагического шока III и IV степени выполнялся переход на общую анестезию. Кровопотеря при этом составляла от 3000 до 6500 мл, что составляло 40–90% ОЦК. Максимальная кровопотеря у одной женщины в группе ТК составила 6 500 мл с предлежанием и врастанием плаценты и ее преждевременной отслойкой, у одной пациентки в группе АМБК составила 5 300 мл в связи с глубоким врастанием плаценты в стенку мочевого пузыря. Данным пациенткам была выполнена гистерэктомия (8,3%). В результате исследования выявлено, что единственным достоверным критерием для выполнения перехода на общую анестезию стала одномоментная большая кровопотеря. Согласно данным литературы, дополнительно причинами могут являться большая продолжительность операции, недостаточный уровень обезболивания и расширение объема операции [18, 19]. Средняя продолжительность операций у пациенток исследуемой группы с кровопотерей более 25% ОЦК: составила в 1-й группе $105,6 \pm 34,33$ мин, во 2-й группе – $116,1 \pm 34,88$ мин ($p > 0,05$). АИП, особенно при истинном врастании плаценты (placenta percreta), всегда ассоциируется с большой кровопотерей, гистерэктомией и увеличением продолжительности операции и частоты использования общей анестезии [20, 21].

Анализ объема кровопотери показал, что во время операции у пациенток в группе ТК объем кровопотери в среднем составил $2\ 731,3 \pm 1\ 524,85$ мл, а у пациенток в группе АМБК – $1\ 878 \pm 1\ 327,34$ мл ($p = 0,67$). Разница не является статистически значимой. Кровопотеря более 50% ОЦК отмечалась в группе ТК у 4 пациенток (28,6%), в группе АМБК – у 2 пациенток (20%). Анализ ИТТ в группах исследования показал, что объем интраоперационной ИТТ в 1-й группе пациенток в среднем составил $4\ 307,5 \pm 1\ 284,64$ мл, а во 2-й группе – $3\ 172,0 \pm 1\ 717,33$ мл ($p = 0,69$). Объем мочи, полученной во время операции, в 1-й группе больных в среднем составил $312,2 \pm 102,58$ мл,

а во 2-й группе больных – $326,2 \pm 74,35$ мл ($p = 0,88$). В периоперационном периоде снижения темпа диуреза отмечено не было ни у одной пациентки из групп исследования. Анализ ИТТ в группах исследования представлен в табл.

● **Таблица.** Показатели ИТТ, объема кровопотери и диуреза у пациенток с АИП и МАК

● **Table.** Indicators of infusion-transfusion therapy, extent of blood loss and urine output in patients with abnormal placental invasion and heavy abnormal bleeding

Объем (мл)	Группа 1 (n = 14) $m \pm ME$	Группа 2 (n = 10) $m \pm ME$	Достоверность p между группами
Кровопотеря	$2\ 731,3 \pm 1\ 524,85$	$1\ 878 \pm 1\ 327,34$	$p > 0,05$
Кристаллоидные растворы	$1\ 928,6 \pm 398,41$	$1\ 860 \pm 629,35$	$p > 0,05$
Коллоидные растворы	$607,1 \pm 289,52$	$500 \pm 366,65$	$p > 0,05$
СЗП	$1\ 085,7 \pm 297,86$	$955 \pm 189,82$	$p > 0,05$
Аутоэрритроциты	$742,5 \pm 523,45$	$523 \pm 362,82$	$p > 0,05$
Суммарная ИТТ	$4\ 307,5 \pm 1\ 284,64$	$3\ 172,0 \pm 1\ 717,33$	$p > 0,05$
Диурез	$312,2 \pm 102,58$	$326,2 \pm 74,35$	$p > 0,05$

При массивной кровопотере в качестве стартовой терапии возможно введение до 2000 мл сбалансированных кристаллоидных растворов. Дальнейшее восполнение дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК) может продолжаться введением коллоидных растворов, в частности сукцинилированного желатина. Объем коллоидных растворов, который может быть введен до начала гемотрансфузии, составляет 1 500 мл. Важным условием является подогревание растворов до 37°C , что позволяет профилактировать развитие гипотермии, гипокоагуляции и уменьшить объем кровопотери [22]. Основу инфузционной терапии в обеих группах нашего исследования составляли кристаллоидные растворы. Растворы сукцинилированного желатина использовались чаще в группе, где в состав терапии входила ТК (92,8%), по сравнению с АМБК (50%) ($p < 0,05$), что коррелирует со средним объемом кровопотери. В обеих группах больных не переливались эритроцитсодержащие компоненты донорской крови в операционной, что было обусловлено использованием аппаратной реинфузии аутоэрритроцитов аппаратом Cell Saver. Объемы аутоэрритроцитов составили по группам $742,5 \pm 523,45$ и $523 \pm 362,82$ мл соответственно в 1-й и 2-й группах женщин ($p = 0,67$). Гематокрит реинфузируемых аутоэрритроцитов составлял 55–60%. По предварительным данным исследования SALVO, использование аппаратной реинфузии аутоэрритроцитов позволяет снизить частоту переливания донорских эритроцитсодержащих сред на 47–76% [23].

Анализ показателей гемограммы у 24 беременных групп исследования выявил, что уровень гемоглобина менее 110 г/л был у 8 пациенток (57,1%) 1-й группы и у

6 (60%) во 2-й группе женщин. Уровень гемоглобина интраоперационно снижался в 1-й группе больных в среднем до $99,1 \pm 11,21$ г/л, во 2-й группе – до $96,4 \pm 13,15$ г/л ($p = 0,68$). Минимальный уровень гемоглобина в 1-й группе с ТК через сутки после операции составлял 76 г/л, в группе АМБК – 73 г/л. В послеоперационном периоде одной пациентке 1-й группы и одной пациентке 2-й группы исследования была проведена гемотрансфузия в объеме 500 мл эритроцитной взвеси в связи с постгеморрагической анемией. Показатели содержания тромбоцитов в обеих группах исследования имели тенденцию к снижению от $222 \pm 61,8 \times 10^9/\text{л}$ перед операцией, сразу после операции – $163,1 \pm 76,2$ ($p < 0,05$) и на 3-и сут. после операции – $250,7 \pm 102,5$ ($p < 0,05$). Тромбоконцентрат не переливался ни одной из пациенток. Переливание свежезамороженной донорской плазмы из расчета 15–20 мл/кг было проведено 14 пациенткам (100%) из группы ТК и 4 пациенткам (40%) из группы АМБК. Объем СЗП в группе больных с ТК в среднем составил $1\ 085,7 \pm 297,86$ мл, а в группе больных с АМБК – в среднем составил $955 \pm 189,82$ мл ($p = 0,79$). Показаниями для использования СЗП при кровотечениях является острая массивная кровопотеря (более 30% ОЦК) с развитием геморрагического шока и ДВС, объем переливаемой СЗП должен составлять не менее 25–30% всего объема трансфузионных сред, т. е. не менее 800–1000 мл. Применение гемостатических препаратов не рассматривалось в виде полноценной замены донорской плазмы и не должно было задерживать ее введение. Проведенные исследования показали, что необходимость введения СЗП у пациенток с МАК всегда высока, обусловлено объемом и скоростью кровотечения, быстрым развитием коагулопатии потребления [24]. В то же время использование факторов свертывания способствует быстрому восстановлению коагуляционного потенциала и уменьшению объемов донорских компонентов крови [25]. В нашем исследовании трем пациенткам первой группы в связи с развитием коагулопатии, рефрактерной к проводимой терапии СЗП и ингибиторами фибринолиза, о чем свидетельствовали показатели гемостазиограммы, был введен активированный рекомбинантный VII фактор свертывания (Коагил-VII, Россия) в дозе 60 мкг/кг массы однократно, в среднем введено $6,6 \pm 1,4$ мг. До введения препарата объем кровопотери у трех женщин в среднем составил $2\ 438,6 \pm 1\ 048$ мл. После введения фактора отмечено значимое уменьшение кровотечения, что дало возможность закончить операцию в объеме метропластики. В настоящее время накоплен значительный опыт применения активированного рекомбинантного VII фактора свертывания в акушерской практике при развитии рефрактерных жизнеугрожающих кровотечений. Фактор VIIa, обладая выраженным гемостатическим эффектом [26–28], является важным фактором при купировании терминального кровотечения [29–31]. Анализ мировой литературы показал, что в 90% эффективность rFVIIa оценивалась как положительная, когда применение препарата приводило к прекращению или значительному уменьшению кровопотери, существенному снижению объема переливаемых

компонентов крови и частоты выполнения гистерэктомии [32, 33]. При жизнеугрожающих акушерских кровотечениях назначение rFVIIa является дополнительным к хирургическому лечению. Уровень фибриногена и тромбоцитов должен быть скорректирован до назначения rFVIIa. Использование rFVIIa рекомендуется в качестве препарата второй линии, когда стандартная терапия оказалась неэффективной [34, 35]. Следует помнить о возможных рисках тромботических осложнений. Поэтому важную роль играет контроль состояния гемостаза, уровня фибриногена, количества тромбоцитов. B. Schjoldager et al. [36] применили активированный фактор VII локально в области повышенной кровоточивости при предлежании плаценты и показали высокую эффективность в плане остановки кровотечения, и не было отмечено системного влияния на показатели гемостаза. Шести пациенткам из первой группы и двум из второй на начальном этапе развития кровотечения до введения СЗП вводился концентрат протромбинового комплекса 600–1 200 ЕД (объем кровотечения в среднем $1\ 234,3 \pm 550,3$ мл), что позволило сократить объемы донорской СЗП. В зарубежных клинических рекомендациях использование КПК как препарата первой линии не рекомендуется. Препарат рекомендован в исключительных ситуациях, когда введение СЗП не может быть начато незамедлительно [37]. С другой стороны, показано, что в ряде ситуаций он предпочтительнее, чем СЗП, т. к. быстрее восстанавливает факторы свертывания и снижает риски объемной перегрузки и острого повреждения легких, связанного с трансфузией [38]. Анализ показателей состояния системы гемостаза у 24 пациенток групп исследования показал, что значимыми являются изменения содержания фибриногена и показателя MA по данным тромбоэластографии, что подтверждается и другими авторами [39]. Средний уровень фибриногена перед операцией составил в группе ТК $5,27 \pm 0,79$ г/л, в группе АМБК – $5,4,6 \pm 0,65$ г/л ($p = 0,51$). После операции он составил $3,8 \pm 0,87$ г/л в группе ТК и $4,1 \pm 0,81$ г/л в группе пациенток с АМБК ($p = 0,58$). На 2-е сут. после операции содержание фибриногена в группе ТК – $5,0 \pm 0,75$ г/л, а в группе АМБК – $4,6 \pm 1,06$ ($p > 0,05$). Изменения уровня фибриногена у пациенток обеих групп представлены на рис.

Рисунок. Динамика концентрации фибриногена (г/л) при массивной кровопотере у женщин 1-й и 2-й групп исследования

Figure. Fibrinogen level time profile (g/l) during heavy bleeding in women of Study Groups 1 and 2



Следует подчеркнуть, что при проведении корреляционно-регрессионного анализа была выявлена обратная связь очень высокой силы между объемом кровопотери и уровнем фибриногена в группах пациенток ($r^2 = 0,542$ и $r^2 = 0,671$ соответственно). Выявленное интраоперационное снижение среднего уровня фибриногена в группах не являлось критичным, что указывает на проведение своевременной и адекватной трансфузационной терапии с использованием СЗП и гемостатических препаратов.

Исследования кровотечений различного генеза показали, что фибриноген является первым фактором свертывания крови, который снижается до критических уровней [40]. Лабораторные показатели фибриногена являются прогностическим биомаркером для прогрессирования ПРК от умеренного до массивного, необходимости переливания крови и инвазивных процедур для контроля за кровотечением. Сочетание уровня фибриногена менее 2 г/л с тромбокитопенией менее $100 \times 10^9/\text{л}$ является неблагоприятным прогностическим фактором [41]. Данные нашего исследования и мировой литературы показали, что при массивной кровопотере наиболее сильные корреляции отмечаются между уровнем фибриногена и максимальной амплитудой по данным ТЭГ [42]. Использование вязкоупругих тестов коагуляции в лечении пациентов с кровотечением снижает частоту переливания компонентов крови и летальность (7,4 против 3,9%) [43]. Применение ТЭГ является полезным для управления трансфузционной терапией в ситуациях, когда используются протоколы массивной трансфузии. В нашем исследовании показатели ТЭГ также указывали на адекватность проведения трансфузционной терапии: интраоперационно показатель максимальной амплитуды имел тенденцию к статистически незначимому снижению в обеих группах ($p > 0,05$). Через 1 ч после родоразрешения MA составляла в группе ТК $53,8 \pm 7,32$ мм, в группе АМБК – $53,5 \pm 4,83$ ($p = 0,71$). Через 6 ч после операции в группе ТК был $55,2 \pm 4,35$ мм, в группе АМБК – $53,7 \pm 5,53$ мм ($p = 0,87$). Через сутки после операции средняя максимальная амплитуда в группах не имела статистически значимой разницы: $54,1 \pm 5,33$ и $52,5 \pm 5,93$ мм соответственно ($p = 0,84$). При анализе индивидуальных данных у пациенток, которым вводился рекомбинантный VIIa-фактор свертывания, показатели ТЭГ указывали на гипокоагуляцию – снижение MA и индекса тромбодинамического потенциала (ИТП) и снижение концентрации фибриногена. При корреляционно-регрессионном анализе у пациенток с МАК выявлена прямая связь умеренной силы между уровнем фибриногена и MA ($r^2 = 0,149$ и $r^2 = 0,256$ соответственно). Таким образом, по данным ТЭГ, наиболее чувствительным параметром при массивной кровопотере являлась максимальная амплитуда, значение которой имело прямую корреляцию с уровнем фибриногена.

Результаты анализа теста «Тромбодинамика» у пациенток группы 1 и 2 с массивной кровопотерей показали, что введение ингибиторов фибринолиза ТК и АМБК и трансфузионной терапии массивной кровопотери приводит к увеличению начальной и стационарных скоростей роста сгустка. Средняя стационарная скорость перед кожным разрезом в группе ТК составляла $37,5 \pm 11,16$ мкм/мин, в группе АМБК – $40,4 \pm 9,74$ мкм/мин ($p = 0,84$). Через

30 мин после введения ингибиторов фибринолиза средняя стационарная скорость увеличивалась статистически значимо при использовании ТК: в группе ТК – $55,3 \pm 8,76$ мкм/мин, в группе АМБК – $43,3 \pm 8,11$ мкм/мин ($p = 0,32$). В раннем послеоперационном периоде отмечалась тенденция к незначительному снижению этого показателя. Через 1 ч средняя стационарная скорость составляла в группе больных с ТК $50,2 \pm 15,95$ мкм/мин, в группе с АМБК – $42,9 \pm 4,71$ мкм/мин ($p = 0,36$). Показатели начальной скорости образования сгустка крови имели аналогичную динамику с планомерным увеличением этого показателя на протяжении исследования. Перед кожным разрезом средняя начальная скорость составляла в 1-й группе $62,5 \pm 7,34$ мкм/мин, во 2-й – $63,3 \pm 7,22$ мкм/мин ($p = 0,88$). На фоне терапии МАК после введения ингибиторов фибринолиза она составляла $62,9 \pm 8,78$ мкм/мин в 1-й группе и $65,9 \pm 6,38$ мкм/мин во 2-й группе ($p = 0,71$). Максимальные значения были зарегистрированы через сутки после родоразрешения: $67,4 \pm 5,03$ мкм/мин в 3-й группе и $68,5 \pm 4,46$ мкм/мин в 4-й группе ($p = 0,89$) соответственно. Таким образом, при лечении МАК происходит увеличение начальной и стационарных скоростей роста сгустка. Остальные показатели теста «Тромбодинамика» не имели статистически значимых различий в периоперационном периоде. Ранее проведенные исследования, в которых сравнивались глобальный тест «Тромбодинамика» и другие лабораторные методы оценки коагуляции, показали, что он является стабильным, воспроизводимым и чувствительным тестом с узким распределением параметров [44]. Основной нишой методики считается контроль за гемостазом в ситуациях, когда происходит использование гепаринов в лечебных целях [45]. В раннем послеоперационном периоде гемотрансфузия проводилась двум пациенткам (по одной в каждой группе), соответственно, частота составила 7,1% в группе ТК и 10% в группе АМБК. Плазмотрансфузия в группе ТК потребовалась 4 пациенткам (28,5%), в группе АМБК – 1 пациентке (10%) в связи с гипокоагуляцией по данным ТЭГ. В ряде ретроспективных исследований у пациенток с АИП частота использования препаратов крови в периоперационном периоде составляет от 30 до 95% [46, 47]. В нашем исследовании использование кровесберегающих технологий, ингибиторов фибринолиза и современных гемостатических препаратов и факторов свертывания, а также контроль системы гемостаза способствовали сокращению объемов донорской крови у женщин с МАК. Тромбоэмбологических осложнений не было зарегистрировано ни у одной пациентки из исследования. Следует отметить, что, по данным литературы, факторами, повышающими риск тромбоэмбологических осложнений, являются предлежание плаценты, массивная кровопотеря, переливание препаратов крови [48]. В соответствии с рекомендациями всем пациенткам с массивной кровопотерей проводилась медикаментозная профилактика ВТЭО и ранняя активизация⁵ [49]. Все пациентки выписаны в удовлетворительном состоянии, койко-день в среднем составил в этой группе пациенток $7,8 \pm 1,6$.

⁵ Клинический протокол «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» МЗ РФ от 29.05.2014 № 15-4/10/2-3881.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что беременные с АИП представляют группу высокого риска по развитию кровотечения. MAK в этой группе пациенток ожидаемо и требует подготовки пациенток с использованием всех компонентов менеджмента крови (введение и родоразрешение таких пациенток мультидисциплинарной бригадой специалистов, лечение анемии в предоперационном периоде, планирование метода анестезии, хирургической тактики, использование кровесберегающих методов, подготовка донорских компонентов крови и гемостатических препаратов и их рациональное и оптимальное применение). Факторами риска развития массивного кровотечения при оперативном родоразрешении у этих пациенток являются наличие КС в анамнезе и паритет более трех.

Показано, что КСЭА является безопасной и эффективной методикой анестезии у пациенток с высоким риском кровотечения. Факторами, повышающими вероятность перехода на общую анестезию, являются геморрагический шок III–IV степени с последующим расширением объема операции до гистерэктомии. Значимую роль в лечении акушерских кровотечений играет оценка лабораторных показателей системы гемостаза для выявления и коррекции нарушений коагуляции. Прежде всего, это ТЭГ, позволяющая провести анализ состояния гемостаза с учетом процессов, препятствующих нормальному гемостазу. Использование этой методики в клинических ситуациях, сопровождающихся массивным кровотечением, может уменьшить потребность в переливании продуктов крови и

улучшить исход для пациентов. Благодаря быстрой идентификации дефицита базовой коагуляции применение ТЭГ содействует процессу принятия решений во время оказания неотложной помощи при кровотечении, назначения необходимых препаратов и компонентов крови. Использование ТЭГ для контроля системы гемостаза позволяет проводить рациональную трансфузционную терапию донорской СЗП введением ингибиторов фибринолиза, рекомбинантного активированного фактора VII, концентрата протромбинового комплекса без развития тромботических осложнений, снижает возможные ассоциированные с трансfusionями осложнения и затраты на терапию. При массивной кровопотере, по данным ТЭГ, чувствительными являются показатель Ma, по данным теста «Тромбодинамика» – начальная и стационарная скорости роста сгустка. Показано, что снижение уровня фибриногена коррелирует с объемом кровопотери. Профилактическое применение ТК и АМБК позволяет получить сопоставимые показатели объема кровопотери, количественно-качественного состава ИТТ. Применение рекомбинантного VIIa-фактора свертывания крови при рефрактерном MAK у пациенток с АИП в комплексе с трансфузционной терапией позволяет уменьшить объем кровопотери, сократить объемы переливаемой СЗП, дает возможность проведения метропластики и сохранения fertильности. Таким образом, применение комплекса методов МКП при ведении и родоразрешении беременных с АИП позволяет реализовать органосохраняющую тактику у 91,7% женщин.

Поступила/ Received 06.08.2020
Поступила после рецензирования/ Revised 31.08.2020
Принята в печать / Accepted 05.09.2020

Список литературы

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):323–333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
2. Meybohm P, Froessler B, Goodnough L.T., Klein A.A., Muñoz M., Murphy M.F. et al. Simplified International recommendations for the implementation of patient blood management (SIR4PBM). *Perioper Med*. 2017;6:5. doi: 10.1186/s13741-017-0061-8.
3. Silver R.M. Abnormal Placentation: Placenta previa, vasa previa and placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):654–668. doi: 10.1097/AOG.0000000000001005.
4. Cunningham K.M., Anwar A., Lindow S. The recurrence risk of placenta accreta following uterine conserving management. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(4):293–296. doi: 10.3233/NPM-15915028.
5. Radnia N., Manouchehrian N., Shayan A., Shirmohammadi N., Eskandarloo T., Otogara M. Frequency and causes of emergency hysterectomy along with vaginal delivery and caesarean section in Hamadan, Iran. *Electron Physician*. 2017;9(6):4643–4647. doi: 10.19082/4643.
6. Baldwin H.J., Patterson J.A., Nippita T.A., Torvaldsen S., Ibiebele I., Simpson J.M., Ford J.B. Maternal and neonatal outcomes following abnormally invasive placenta: a population-based record linkage study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(11):1373–1381 doi: 10.1111/aogs.13201.
7. Brookfield K.F., Goodnough L.T., Lyell D.J., Butwick A.J. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. *Transfusion*. 2014;54(6):1530–1536. doi: 10.1111/trf.12483.
8. Mhyre J.M., Shilkrot A., Kuklina E.V., Callaghan W.M., Creanga A., Kaminsky S., Bateman B. Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State, 1998–2007. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1288–1294. doi: 10.1097/AOG.0000000000000021.
9. Eshkoli T., Weintraub R., Sergienko R., Sheiner Y. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):219.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.12.037.
10. Fitzpatrick K.E., Sellers S., Spark P., Kurinczuk J.J., Brocklehurst P., Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One*. 2012;7(12):e52893. doi: 10.1371/journal.pone.0052893.
11. Rosenberg T., Pariente G., Sergienko R., Wiznitzer A., Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(1):47–51. doi: 10.1007/s00404-010-1598-7.
12. Hung T-H., Hsieh C-C., Hsu J-J., Lo L-M., Chiu T-H., Hsieh T-T. Risk factors for placental abruption in an Asian population. *Reprod Sci*. 2007;14(1):59–65. doi: 10.1177/1933719106298363.
13. Bunch K., Roberts N., Knight M., Nair M. Systematic review to investigate the safety of induction and augmentation of labour among pregnant women with iron-deficiency anaemia. *BMJ Open*. 2018;8(12):e021793. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021793.
14. Clevenger B., Richards T. Pre-operative anaemia. *Anaesthesia*. 2015;70(S1):20-8, e6-8. doi: 10.1111/anae.12918.
15. Fowler A.J., Ahmad T., Phull M.K., Allard S., Gillies M.A., Pearse R.M. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*. 2015;102(11):1314–1324. doi: 10.1002/bjs.9861.
16. Забелина Т.М., Васильченко О.Н., Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Каримова Г.Н., Чупрынин В.Д. и др. Эффективность комплексного компрессионного гемостаза при различных степенях врастания плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2020;6(30–36. doi: 10.18565/aig.2020.6.30-36.
17. Staikou C., Paraskeva A., Karmaniolou I., Mani A., Chondrogiannis K. Current practice in obstetric anesthesia: a 2012 European survey. *Minerva Anestesiologica*. 2014;80(3):347–354. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24193179/>.
18. Eller A.G., Porter T.F., Soisson P.M., Silver R.M. Optimal management strategies for placenta accreta. *BjOG*. 2009;116(5):648–654. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x.
19. Markley J.C., Farber M.K., Perlman N.C., Carus D.A. Neuraxial anesthesia during cesarean delivery for placenta previa with suspected morbidly adherent placenta: a retrospective analysis. *Anesth Analg*. 2018;127(4):930–938. doi: 10.1213/ANE.0000000000003314.
20. Sultan P., Hilton G., Butwick A., Carvalho B. Continuous spinal anesthesia for Cesarean hysterectomy and massive hemorrhage in a parturient with

- placenta increta. *Can J Anaesth.* 2012;59(5):473–477. doi: 10.1007/s12630-012-9681-0.
21. Marcellin L., Delorme P., Bonnet M.P., Grange G., Kayem G., Tsatsaris V., Goffinet F. Placenta percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):193.e1–193.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.049.
 22. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(6):352–395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
 23. Khan K., Moore P., Wilson M., Allard S., Wrench I., Roberts T. et al. A randomised controlled trial and economic evaluation of intraoperative cell salvage during caesarean section in women at risk of haemorrhage: the SALVO (Cell SALVage in Obstetrics) trial. *Health Technol Assess.* 2018;22(2):1–88. doi: 10.3310/hta22020.
 24. Серов В.Н., Соколова Ю.Ю., Федорова Т.А., Фомин М.Д., Соколов В.А., Рогачевский О.В. Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери в акушерской практике. *Акушерство и гинекология.* 2005;(6):14–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9141153>.
 25. Mavrides E., Allard S., Chandraharan E., Collins P., Green L., Hunt B.J., Riris S., Thomson A.J. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG.* 2016;124:e106–e149. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
 26. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия.* 2019;98(1):9–17. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=568§ion=5421>.
 27. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Терехова И.В., Коняшина Н.И., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Кудлай Д.А. Применение тромбоэластографии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2017;4(4):33–38. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38.
 28. Рыбка М.М., Самсонова Н.Н., Лобачева Г.В., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Рогальская Е.А. Эффективность и безопасность применения препарата Коагил VII – Эптаагол-альфа (активированный) при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у новорожденных и детей раннего возраста. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2014;(1):9–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21223972>.
 29. Magon N., Babu K.M. Recombinant Factor VIIa in Post-partum Hemorrhage: A New Weapon in Obstetrician's Armamentarium. *N Am J Med Sci.* 2012;4(4):157–162. doi: 10.4103/1947-2714.94938.
 30. Lavigne-Lissalde G., Aya G., Mercier F., Roger-Christoph S., Chauleur C., Morau E. et al. Recombinant human VIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):520–529. doi: 10.1111/jth.12844.
 31. Кузник Б.И., Ступов В.Г., Левшин Н.Ю. и др.; Кузник Б.И. (ред.) *Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика.* Новосибирск: Наука; 2018. 524 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009803605>.
 32. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхая В.Б. Массивные акушерские кровотечения: от гистерэктомии к фармакотерапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2012;11(2):32–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17857989>.
 33. Kobayashi T., Nakabayashi M., Yoshioka A., Maeda M., Ikenoue T. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol.* 2012;95(1):57–63. doi: 10.1007/s12185-011-0974-9.
 34. Colucci G., Helsing K., Demarmels Biasiutti F., Raio L., Schmid P., Tsakiris D.A. et al. Standardized management protocol in severe postpartum hemorrhage: a single-center study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(6):884–893. doi: 10.1177/1076029618758956.
 35. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins G.D.V. Medical management of postpartum hemorrhage: an update. *Semin Perinatol.* 2019;43(1):22–26. doi: 10.1053/j.semperi.2018.11.005.
 36. Schjoldager B.T., Mikkelsen E., Lykke M.R., Præst J., Hvas A.-M., Heslet L. et al. Topical application of recombinant activated factor VII during cesarean delivery for placenta previa. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.024.
 37. Younis M., Ray-Zack M., Haddad N.N., Choudhry A., Hernandez M.C., Wise K., Zieliński M.D. Prothrombin complex concentrate reversal of coagulopathy in emergency general surgery patients. *World J Surg.* 2018;42(8):2383–2391. doi: 10.1007/s00268-018-4520-2.
 38. Tanaka K.A., Mazzeff M., Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care.* 2014;2(1):60. doi: 10.1186/s40560-014-0060-5.
 39. Rourke C., Curry N., Khan S., Taylor R., Raza I., Davenport R. et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1342–1351. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
 40. Cortet M., Deneux-Tharaux C., Dupont C., Colin C., Rudigoz R.-C., Bouvier-Colle M.-H., Huissoon C. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012;108(6):984–989. doi: 10.1093/bja/aes096.
 41. Sebghati M., Chandraharan E. An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Womens Health (Lond).* 2017;13(2):34–40. doi: 10.1177/1745505717716860.
 42. Karlsson O., Jeppsson A., Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth.* 2014;23(1):10–17. doi: 10.1016/j.ijoa.2013.07.003.
 43. Shen L., Tabaie S., Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis.* 2017;9(S4):299–308. doi: 10.21037/jtd.20170385.
 44. Агаулханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М., Верхоломова Ф.Ю., Вуймо Т.А., Крылов А.Ю. и др.; Шулутко А.М. (ред.). *Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза.* М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 2015. 72 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25582267>.
 45. Sinairidze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., Ovsepyan R.A., Surov S.S., Korotina N.G. et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta.* 2018;180:282–291. doi: 10.1016/j.talanta.2017.12.055.
 46. Panigrahi A.K., Yeaton-Massey A., Bakhtary S., Andrews J., Lyell DJ., Butwick A.J., Goodnough L.T. A Standardized Approach for Transfusion Medicine Support in Patients with Morbidly Adherent Placenta. *Anesth Analg.* 2017;125(2):603–608. doi: 10.1213/ANE.0000000000002050.
 47. DeSimone R.A., Leung W.K., Schwartz J. Transfusion medicine in a multidisciplinary approach to morbidly adherent placenta: preparing for and preventing the worst. *Transfus Med Rev.* 2018;32(4):244–248. doi: 10.1016/j.tmrv.2018.05.007.
 48. Thurn L., Wikman A., Lindqvist P. Postpartum blood transfusion and hemorrhage as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2018;165:54–60. doi: 10.1016/j.thromres.2018.03.002.
 49. Collins P.W., Bell S.F., de Lloyd L., Collis R.E. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth.* 2019;35:106–117. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.08.008.

References

1. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.-B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):323–333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
2. Meybohm P., Froessler B., Goodnough L.T., Klein A.A., Muñoz M., Murphy M.F. et al. Simplified International recommendations for the implementation of patient blood management (SIR4PBM). *Perioper Med.* 2017;6:5. doi: 10.1186/s13741-017-0061-8.
3. Silver R.M. Abnormal Placentation: Placenta previa, vasa previa and placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):654–668. doi: 10.1097/AOG.0000000000001005.
4. Cunningham K.M., Anwar A., Lindow S. The recurrence risk of placenta accreta following uterine conserving management. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(4):293–296. doi: 10.3233/NPM-15915028.
5. Radnia N., Manouchehrian N., Shayan A., Shirmohamadi N., Eskandarloo T., Otogara M. Frequency and causes of emergency hysterectomy along with vaginal delivery and caesarean section in Hamadan, Iran. *Electron Physician.* 2017;9(6):4643–4647. doi: 10.19082/4643.
6. Baldwin H.J., Patterson J.A., Nippita T.A., Torvaldsen S., Ibibele I., Simpson J.M., Ford J.B. Maternal and neonatal outcomes following abnormally invasive placenta: a population-based record linkage study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(11):1373–1381 doi: 10.1111/ags.13201.
7. Brookfield K.F., Goodnough L.T., Lyell DJ., Butwick AJ. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. *Transfusion.* 2014;54(6):1530–1536. doi: 10.1111/trf.12493.
8. Mhyre J.M., Shilkret A., Kuklina E.V., Callaghan W.M., Creanga A., Kaminsky S., Bateman B. Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State, 1998–2007. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1288–1294. doi: 10.1097/AOG.0000000000000021.

9. Eshkoli T, Weintraub R, Sergienko R, Sheiner Y. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):219.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.12.037.
10. Fitzpatrick K.E., Sellers S., Spark P., Kurinczuk J.J., Brocklehurst P., Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One*. 2012;7(12):e52893. doi: 10.1371/journal.pone.0052893.
11. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(1):47–51. doi: 10.1007/s00404-010-1598-7.
12. Hung T-H, Hsieh C-C, Hsu J-J, Lo L-M, Chiu T-H, Hsieh T-T. Risk factors for placental abruption in an Asian population. *Reprod Sci*. 2007;14(1):59–65. doi: 10.1177/1933719106298363.
13. Bunch K, Roberts N, Knight M, Nair M. Systematic review to investigate the safety of induction and augmentation of labour among pregnant women with iron-deficiency anaemia. *BMJ Open*. 2018;8(12):e021793. doi: 10.1136/bmjjopen-2018-021793.
14. Clevenger B, Richards T. Pre-operative anaemia. *Anesthesia*. 2015;70(S1):20–8, e6–8. doi: 10.1111/anae.12918.
15. Fowler AJ, Ahmad T, Phull M.K., Allard S, Gillies M.A., Pearse R.M. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*. 2015;102(11):1314–1324. doi: 10.1002/bjs.9861.
16. Zabelina T.M., Vasilchenko O.N., Shmakov R.G., Pirogova M.M., Karimova G.N., Chuprynnik V.D. et al. The effectiveness of complex compression hemostasis in treating different grades of the placenta accreta spectrum disorders. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(6):30–36. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.6.30-36.
17. Staikou C, Paraskeva A, Karmaniolou I, Mani A, Chondrogiannis K. Current practice in obstetric anesthesia: a 2012 European survey. *Minerva Anestesiol*. 2014;80(3):347–354. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24193179/>.
18. Eller A.G., Porter T.F., Soisson P.M., Silver R.M. Optimal management strategies for placenta accreta. *BJOG*. 2009;116(5):648–654. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x.
19. Markley J.C., Farber M.K., Perlman N.C., Carus D.A. Neuraxial anesthesia during cesarean delivery for placenta previa with suspected morbidly adherent placenta: a retrospective analysis. *Anesth Analg*. 2018;127(4):930–938. doi: 10.1213/ANE.0000000000003314.
20. Sultan P, Hilton G, Butwick A, Carvalho B. Continuous spinal anesthesia for Cesarean hysterectomy and massive hemorrhage in a parturient with placenta increta. *Can J Anesth*. 2012;59(5):473–477. doi: 10.1007/s12630-012-9681-0.
21. Marcellin L, Delorme P, Bonnet M.P., Grange G, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F. Placenta percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(2):193.e1–193.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.049.
22. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332–395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
23. Khan K, Moore P, Wilson M, Allard S, Wrench I, Roberts T. et al. A randomised controlled trial and economic evaluation of intraoperative cell salvage during caesarean section in women at risk of haemorrhage: the SALVO (cell SALVage in Obstetrics) trial. *Health Technol Assess*. 2018;22(2):1–88. doi: 10.3310/hta22020.
24. Serov V.N., Sokolova Yu. Yu., Fedorova T.A., Fomin M.D., Sokolov V.A., Rogachevsky O.V. Infusion-transfusion therapy of blood loss in obstetric care. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2005;(6):14–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9141153>.
25. Mavridis E, Allard S., Chandrarajan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, Riris S, Thomson AJ. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2016;124:e106–e149. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
26. Kudlay D.A. Development and use of Russian recombinant blood coagulation factor VII, VIII, IX drugs in children with hemophilia A and B. *Pediatriya = Pediatria*. 2019;98(1):9–17. (In Russ.) Available at: <https://pediatrija.ru/archive?show=368§ion=5421>.
27. Galstyan G.M., Polovedova O.A., Terekhova I.V., Konyashina N.I., Polysnaya T.Yu., Zorenko V.Yu., Kudlay D.A. The use of thromboelastography, thrombin generation test and clotting tests to evaluate the efficacy of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII in hemophilia patients with inhibitor. *Rossiyskiy zhurnal detskoy hematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017;4(4):33–38. (In Russ.) doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38.
28. Rybka M.M., Samsonova N.N., Lobacheva G.V., Klimovich L.G., Kozar E.F., Rogalskaya E.A. Effectiveness and safety of coagil-vii – eptacog alfa (activated) in surgical correction of congenital heart diseases in newborns and infants. *Tromboz, gemitostaz i reologiya = Trombosis, Hemostasis and Reology*. 2014;(1):9–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21223972>.
29. Magon N, Babu K.M. Recombinant Factor VIIa in Post-partum Hemorrhage: A New Weapon in Obstetrician's Armamentarium. *N Am J Med Sci*. 2012;4(4):157–162. doi: 10.4103/1947-2714.94938.
30. Lavigne-Lissalde G, Aya G, Mercier F, Roger-Christoph S, Chauleur C, Morau E. et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):520–529. doi: 10.1111/jth.12844.
31. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu.; Kuznik B.I. (ed.) *Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, therapy, and prevention*. Novosibirsk: Nauka; 2018. 524 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009803605>.
32. Momot A.P., Molchanova I.V., Tskhai V.B. Massive obstetric hemorrhage: from hysterectomy to drug therapy. *Voprosy hematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2012;11(2):32–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17857989>.
33. Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A, Maeda M, Ikenoue T. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol*. 2012;95(1):57–63. doi: 10.1007/s12185-011-0974-9.
34. Colucci G, Helsing K., Demarmels Biasiutti F, Raio L, Schmid P, Tsakiris D.A. et al. Standardized management protocol in severe postpartum hemorrhage: a single-center study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(6):884–893. doi: 10.1177/1076029618758956.
35. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins G.D.V. Medical management of postpartum hemorrhage: an update. *Semin Perinatol*. 2019;43(1):22–26. doi: 10.1053/j.semperi.2018.11.005.
36. Schjoldager B.T., Mikkelsen E, Lykke M.R., Praest J., Hvas A.-M., Heslet L. et al. Topical application of recombinant activated factor VII during cesarean delivery for placenta previa. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.024.
37. Younis M, Ray-Zack M, Haddad N.N., Choudhry A, Hernandez M.C., Wise K., Zielinski M.D. Prothrombin complex concentrate reversal of coagulopathy in emergency general surgery patients. *World J Surg*. 2018;42(8):2383–2391. doi: 10.1007/s00268-018-4520-2.
38. Tanaka K.A., Mazzetti M., Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care*. 2014;2(1):60. doi: 10.1186/s40560-014-0060-5.
39. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I., Davenport R. et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1342–1351. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
40. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C., Bouvier-Colle M-H., Huissoud C. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):984–989. doi: 10.1093/bja/aes096.
41. Sebaghati M., Chandrarahan E. An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Womens Health (Lond)*. 2017;13(2):34–40. doi: 10.1177/1745505717716860.
42. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth*. 2014;23(1):10–17. doi: 10.1016/j.ijoa.2013.07.003.
43. Shen L, Tabaie S, Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis*. 2017;9(S4):299–308. doi: 10.21037/jtd.2017.03.85.
44. Attaullah Khan F.I., Balandina A.N., Vardanyan D.M., Verkholomova F.Yu., Vuymo T.A., Krylov A.Yu. et al.; Shulutko A.M. (ed.) *Application of the thrombodynamics test to assess the state of the hemostatic system*. Moscow: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2015. 72 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25582267>.
45. Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., Ovsepyan R.A., Surov S.S., Korotina N.G. et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282–291. doi: 10.1016/j.talanta.2017.12.055.
46. Panigrahi A.K., Yeaton-Massey A., Bakhtary S., Andrews J., Lyell DJ., Butwick A.J., Goodnough L.T. A Standardized Approach for Transfusion Medicine Support in Patients with Morbidly Adherent Placenta. *Anesth Analg*. 2017;125(2):603–608. doi: 10.1213/ANE.0000000000002050.
47. DeSimone R.A., Leung W.K., Schwartz J. Transfusion medicine in a multidisciplinary approach to morbidly adherent placenta: preparing for and preventing the worst. *Transfus Med Rev*. 2018;32(4):244–248. doi: 10.1016/j.tmr.2018.05.007.
48. Thurn L, Wikman A., Lindqvist P. Postpartum blood transfusion and hemorrhage as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2018;165:54–60. doi: 10.1016/j.thromres.2018.03.002.
49. Collins P.W., Bell S.F., de Lloyd L., Collis R.E. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth*. 2019;35:106–117. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.08.008.

Вклад авторов

Написание текста – Федорова Т. А., Королев А. Ю.

Обзор литературы – Пырегов А. В., Шмаков Р.Г.

Перевод на английский язык – Федорова Т.А.

Анализ материала – Рогачевский О.В., Шмаков Р.Г.

Статистическая обработка – Королев А.Ю., Безнощенко О.С.

Contribution of authors

Text development – Tatiana A. Fedorova, Alexey Y. Korolev

Literature review – Aleksei V. Pyregov, Roman G. Shmakov

Translation into English – Tatiana A. Fedorova

Material analysis – Oleg V. Rogachevskiy, Roman G. Shmakov

Statistical processing – Alexey Y. Korolev, Olga S. Beznoshchenko

Информация об авторах:

Королев Алексей Юрьевич, врач отделения анестезиологии и реанимации, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, 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; ORCID: 0000-0002-5751-557X; e-mail: a_korolyov@oparina4.ru

Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, 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; ORCID: 0000-0001-6714-6344; e-mail: t_fyodorova@oparina4.ru

Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, директор Института анестезиологии и реаниматологии, 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; ORCID: 0000-0001-8382-9671; e-mail: a_pyregov@oparina4.ru

Рогачевский Олег Владимирович, д.м.н., заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, 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; ORCID: 0000-0002-4332-430X; e-mail: o_rogachevskiy@oparina4.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; ORCID: 0000-0002-2206-1002; e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Безнощенко Ольга Сергеевна, заведующая лабораторией гемостаза, 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; ORCID: 0000-0003-4645-8976; e-mail: o_beznoschenko@oparina4.ru

Information about the authors:

Alexey Y. Korolev, doctor of the Department of Anaesthesia and Resuscitation, assistant of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-5751-557X; e-mail: a_korolyov@oparina4.ru

Tatiana A. Fedorova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief of transfusional 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-6714-6344; e-mail: t_fyodorova@oparina4.ru

Aleksei V. Pyregov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Anesthesiology and Resuscitation, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-8382-9671; e-mail: a_pyregov@oparina4.ru

Oleg V. Rogachevskiy, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of extracorporeal methods of treatment and detoxification, professor Department of Anesthesiology and Resuscitation, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-4332-430X; e-mail: o_rogachevskiy@oparina4.ru

Roman G. Shmakov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of obstetrics, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-2206-1002; e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Olga S. Beznoshchenko, head of hemostasis laboratory, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-4645-8976; e-mail: o_beznoschenko@oparina4.ru

doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-40-49

Обзорная статья / Review article

Обоснование применения современных препаратов магния с целью профилактики акушерских осложнений

Е.В. Мозговая, ORCID: 0000-0003-0352-6465, e-mail: elmozg@mail.ru

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Резюме

В обзоре рассмотрена биологическая роль магния в обеспечении многочисленных физиологических процессов, происходящих в организме человека, а также в физиологическом течении беременности. Дано определение магниевому дефициту. Установлено, что ткани с высокой концентрацией магния – это головной мозг, миокард, соединительная ткань, мышцы, матка и особенно плацента – при беременности. Обсуждены причины высокой частоты дефицита магния в популяции и у беременных в частности.

Представлены современные референсные значения уровня магния в различных биологических средах и целесообразность комплексной оценки обеспеченности организма магнием.

Определены группы риска беременных с гипомагнеземией, нуждающихся в проведении курсов магниевой терапии. Показана эффективность профилактики прэклампсии у беременных, получавших три месячных курса перорального магния в течение беременности. Обоснована целесообразность профилактики распространенных осложнений беременности (привычное невынашивание беременности и др.) с применением витаминно-минеральных комплексов, содержащих магний и компоненты синергического действия. При диагностике дефицита магния требуется его восполнение средствами, содержащими органические соли магния в сочетании с пиридоксином в адекватных дозах. Рассмотрена проблема биодоступности различных органических соединений магния в составе лекарственных препаратов.

Представлены последние данные отечественной и зарубежной научной литературы, в том числе с позиций доказательной медицины, показывающие эффективность применения пероральных препаратов магния с целью профилактики акушерских осложнений.

Обоснована безопасность и предпочтительность применения цитрата магния как наиболее биоусвояемого субстрата для магниевой терапии у беременных, даны рекомендации по применению лекарственных препаратов.

Ключевые слова: лактат магния, пиридоксина гидрохлорид, дефицит магния, витаминно-минеральные комплексы, беременность, профилактика

Для цитирования: Мозговая Е.В. Обоснование применения современных препаратов магния с целью профилактики акушерских осложнений. *Медицинский совет*. 2020;(13):40–49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-40-49.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Justification of modern magnesium preparations for the prevention of obstetric complications

Elena V. Mozgovaya, ORCID: 0000-0003-0352-6465, e-mail: elmozg@mail.ru

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia

St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

The review examined the biological role of magnesium in providing numerous physiological processes occurring in the human body, as well as in the physiological course of pregnancy. Magnesium deficiency is defined. It was found that tissues with a high concentration of magnesium are the brain, myocardium, connective tissue, muscles, uterus and especially placenta – in pregnancy. The reasons for the high incidence of magnesium deficiency in the population and in pregnant women in particular were discussed.

Modern reference values of magnesium level in different biological environments and expediency of complex evaluation of the body magnesium supply are presented.

Risk groups of pregnant women with hypomagnesemia in need of magnesium therapy courses have been determined. Efficiency of preeclampsia prevention in pregnant women who received three monthly courses of oral magnesium during pregnancy was shown. Reasonability of prophylaxis of widespread complications of pregnancy (reccurent pregnancy loss, etc.) with application of vitamin-mineral complexes containing magnesium and components of synergistic action is justified. When diagnosing magnesium deficiency, it is necessary to replenish it by means containing organic magnesium salts in combination with pyridoxine in adequate doses. The problem of bioavailability of various organic magnesium compounds in medicinal preparations is considered.

The latest data of domestic and foreign scientific literature, including those from the point of view of evidence-based medicine, showing the effectiveness of oral magnesium preparations for the prevention of obstetric complications, are presented. Safety and preference of magnesium citrate use as the most bioavailable substrate for magnesium therapy in pregnant women is justified, recommendations on use of medicines are given.

Keywords: magnesium lactate, pyridoxine hydrochloride, magnesium deficiency, vitamin-mineral complexes, pregnancy, prophylaxis

For citation: Mozgovaya E.V. Justification of modern magnesium preparations for the prevention of obstetric complications. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(13):40–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-40-49.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Роль магния (Mg) в организме человека переоценить невозможно, этот макроэлемент является одним из главных минералов в организме. Ткани с высокой концентрацией магния – это головной мозг, миокард, соединительная ткань, мышцы, матка и особенно плацента – при беременности. Основная часть магния содержится внутри клетки (99%), преимущественно в митохондриях, и чем выше метаболическая активность клетки, тем больше в ней магния.

Всесторонне и подробно, на основании анализа данных фундаментальных исследований по молекулярной биологии и биохимии, физиологические эффекты магния обобщены в монографиях ведущего отечественного клинического фармаколога профессора О.А. Громовой [1–3]. Это книги, которые должны быть в библиотеке каждого клинициста и особенно акушера-гинеколога.

Магний участвует в формировании более 300 ферментов, в том числе ферментов, регулирующих каскад синтеза АТФ; влияет на энергетический обмен, окислительно-фосфорилирование, синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот, предопределяет влияние на пластические процессы. Магнийсодержащие ферменты и свободные ионы Mg^{2+} обеспечивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов, участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза нейропептидов в головном мозге, синтеза и деградации норадреналина и ацетилхолина, баланса фракций липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов, восстанавливают чувствительность к инсулину (табл.). Кроме того, оптимальный уровень магнеземии является необходимым для нормального функционирования эпифиза и супрахиазматических ядер, играющих роль биологических часов; магний защищает ткани от повреждения тяжелыми металлами (при нехватке магния происходит дефицит цинка, меди, кальция, калия, кремния и дальнейшее их замещение токсичными тяжелыми металлами: свинцом, кадмием, алюминием) [4].

Весьма значима роль магния в обеспечении физиологического течения беременности. Являясь кофактором ряда ферментов, Mg играет значительную роль в обеспечении нормального функционирования эндотелиальных клеток. Он входит в состав клеток и оказывает выраженное действие на систему свертывания крови, подавляя тромбоксан A₂ и, активируя синтез простатиклина, подавляет агглютинацию тромбоцитов, стабилизирует фибри-

нолиз, т. е. тормозит факторы свертывания крови, угнетает выработку и выброс катехоламинов из депо и блокирует рецепторы к ним. Все это приводит к повышению перфузии тканей, в частности к улучшению маточно-плацентарного кровообращения, что способствует нормальному росту и внутриутробному развитию плода [5, с. 3–176].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭТИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

В современном мире недостаток магния в организме является одним из наиболее часто встречающихся дефицитных состояний человека. По данным разных авторов, распространенность дефицита магния составляет около 15%, а субоптимальный уровень наблюдается более чем у 30% людей в общей популяции. В популяции беременных женщин распространенность дефицита магния значительно выше: согласно результатам многоцентрового исследования MAGIC, проходившего в 2012 г. в 10 городах России с участием 1 130 женщин, данный показатель составил 81,2%. Это подтверждено и результатами более крупного исследования MAGIC 2, завершившегося в 2013 г. (12 городов России, 2 127 беременных), – в нем распространенность дефицита магния у беременных составила 80,9% [6].

• **Таблица.** Основные функции магния [5]

• **Table.** Main functions of magnesium [5]

Повышение энергетического потенциала клетки	Усиление метаболических процессов	Антагонизм с кальцием
Образование комплексов с молекулами АТФ и активация более 500 ферментов, в том числе и всех АТФаз	Участие в синтезе белков: <ul style="list-style-type: none"> поддерживает баланс между распадом и синтезом 	Обеспечение расслабления мышечных волокон
Противодействие разобщению окисления с фосфорилированием: <ul style="list-style-type: none"> снижение риска атеросклероза нормализация обмена белков 	Участие в синтезе жирных кислот и липидов: <ul style="list-style-type: none"> снижение уровня ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов 	Торможение высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний: <ul style="list-style-type: none"> фаза отдыха клетки
Регуляция гликозилиз: <ul style="list-style-type: none"> существенно снижает риск диабета и ожирения 	Защита от генетически обусловленных заболеваний, связанных с питанием	Удерживает катехоламины в депо, предупреждая их избыточный выброс: <ul style="list-style-type: none"> защита от стресса

Для обозначения нарушений обмена магния в настоящее время используют два термина: «магниевый дефицит» – снижение общего содержания магния в организме и «гипомагниемия» – снижение концентрации магния в сыворотке менее 0,8–1,2 ммоль/л. Дефицит магния может быть первичным (генетически обусловленным) и вторичным (приобретенным).

Высокая частота распространенности приобретенного дефицита магния объясняется многими причинами:

1. Одна из основных причин – острый и хронический стресс, астенический синдром. В состоянии стресса увеличивается выведение магния с мочой: выработка адреналина и кортизона (адренергические эффекты стресса) индуцируют переход магния во внеклеточное пространство, магнийурию и выведение элемента из депо. В свою очередь, при дефиците магния усиливается реакция на стресс, парадоксально усугубляя его последствия, поскольку Катехол-О-метилтрансфераза – фермент, отвечающий за естественное разрушение катехоламинов, неактивен без магния. Недостаток магния, соответственно, приводит к накоплению катехоламинов.
2. За последние десятилетия в индустриально развитых странах существенно изменились сельскохозяйственные технологии. Их интенсификация для получения высоких урожаев привела к тому, что многие сельскохозяйственные культуры выращивают на обедненной магнием почве. Вследствие этого падает содержание магния во фруктах, овощах и зелени.
3. Пищевые потери. Соленая пища, которая приводит к увеличению экскреции в первую очередь магния, а также калия и кальция с мочой. Употребление рафинированных продуктов (сахар-рафинад, мука высшего сорта, манная крупа, белый шлифованный рис и др.). Искусственные напитки (кофеин, спрайт), содержащие ортофосфорную кислоту, способствуют выводу магния из организма. Злоупотребление кофе, крепко заваренный чай (фитаты и танины), щавелевая кислота. Алкоголь и табакокурение выводят из организма магний быстро и неотвратимо.
4. Ятрогенные причины. Лидеры по увеличению потерь магния и калия – диуретики, воздействующие как на проксимальные, так и на дистальные отделы нефрона, повышающие экскрецию ионов Mg²⁺. Эстроген-содержащие препараты способствуют задержке ионов Mg²⁺ в твердых компартментах (в костях, волоссяных луковицах, ногтях, сухожилиях, связках). Возникает относительный дефицит ионов Mg²⁺ в крови. Гиперэстрогенемия повышает потребность в витамине B6, выполняющего транспортную функцию для доставки магния в клетки, что потенцирует гипомагнеземию. Теобромин, никотин, кокаин, морфин, героин, производные амфетамина, марихуана способствуют выходу магния из клеток во внеклеточную среду, усиливают экскрецию ионов Mg²⁺ с мочой. Снижают всасывание магния железо, кальций, фосфор.
5. Потеря с потоотделением: у людей, регулярно посещающих сауну, спортсменов, лиц тяжелого физического труда потери магния с потом могут стать достаточно ощутимыми (до 15% общего количества). Потребность в магнии возрастает в среднем на 150 мг в сутки при физических нагрузках; в то же время малоподвижный образ жизни также приводит к дефициту магния, поскольку его всасывание в кишечнике основано на пьезоэлектрическом эффекте. Холодовые нагрузки (жизнь в условиях Крайнего Севера, плавание, моржевание) также магнийзатратны.
6. Нарушение физиологических биоритмов. Частые авиаперелеты, пересечение часовых поясов, ночной образ жизни (дискотеки, инверсия сна/бодрствования), работа по ночам, яркий мигающий свет и громкий шум.
7. Период беременности и лактации. Потребность в магнии возрастает при беременности в 2–3 раза, что обусловлено увеличением массы матки от 100 до 1000 г, молочных желез, общей массы крови из-за роста количества эритроцитов на 20–30%, высоким уровнем эстрогенов и повышением уровня альдостерона. Нормальный рацион питания (субоптимальный по содержанию магния для человека) не может удовлетворить эту потребность [5].

ВЫЯВЛЕНИЕ И УСТРАНЕНИЕ МАГНИЕВОГО ДЕФИЦИТА

Определение достаточности уровня магния должно опираться на клиническую симптоматику, оценку поступления магния с пищей по верифицированным опросникам диеты. Наиболее часто используется определение уровней магния в плазме и сыворотке крови. Однако значения уровней магния в плазме или сыворотке не всегда позволяют установить истощенность магниевого депо у пациента. Поэтому лабораторная диагностика содержания магния должна по возможности включать определение уровней магния в нескольких биосубстратах (в цельной крови, эритроцитах, плазме и сыворотке крови, слюне, суррогатной моче, ногтях и волосах). Наиболее часто используется определение магния именно в сыворотке, что обусловлено не тем, что это самый «информационный» биосубстрат, а тем, что это технически удобно, ведь уровни других электролитов (натрия, кальция, хлора) определяются именно в сыворотке. Определение уровня магния в плазме более физиологично, т.к. магний взаимодействует с белками плазмы крови. В отличие от референтных значений магния в сыворотке (0,66–1,07 ммоль/л для взрослых), референтные значения магния в плазме выше и должно быть не менее 0,80–0,85 ммоль/л [7].

Следует иметь в виду, что дефицит магния может проявляться в виде так называемых быстрых или непосредственных проявлений (судороги, ком в горле, мышечные подергивания, аритмия) и отдаленных, преимущественно обменных нарушений.

Непосредственные проявления дефицита: чаще всего быстро развивающийся недостаток магния в организме приводит к состоянию повышенной нервной возбудимости клетки. Это особенно заметно на мышечных клетках,

у которых деполяризация является основной функцией. При дефиците магния они испытывают нарушение деполяризации, что проявляется в избыточности процессов сокращения по отношению к процессам расслабления. Клинически – это мышечные подергивания и судороги, чаще в икроножных мышцах, аритмия.

Отдаленные, преимущественно обменные нарушения: в первую очередь они формируются под воздействием гипомагниемии в различных органах, биологических жидкостях и тканях, при этом происходит патологическая компартментализация (от англ. compartmentalization – отделение) элементов. Причем этот процесс потенцируется дефицитом пиридоксина, витамина В12, фолатов, витамина D. Нередко на фоне недостаточности магния в питании, особенно при сопутствующем накоплении токсичных элементов – антагонистов магния (Ni, Pb, Cd, Be, Al), формируются камни в желчных путях, в почках и мочевом пузыре, суставах [8].

Влияние дефицита магния на репродуктивную систему (рис. 1):

- задержка полового развития
- формирование в подростковом возрасте предрасположенности к алкоголю, наркотикам и табакокурению
- нарушение менструального цикла (относительная гиперэстрогеня)
- СПКЯ (инсулинорезистентность)
- ПМС и тяжелая форма климактерического синдрома
- дисменорея и т.д.
- симптомы гиперандрогенеза
- возникновение патологии шейки матки и замедленное ее заживление после лечения
- нарушение развития соединительной ткани и возникновение недифференцированной ее дисплазии (пролапс митрального клапана, нарушение роста и созревания плода, разрывы промежности в родах, опущение стенок влагалища, стрии и растяжки в области бедер, живота, молочных желез)

■ невынашивание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность и другие акушерские осложнения [5].

Большая заслуга в обосновании необходимости дотации магния беременным принадлежит замечательному отечественному ученому акушеру-гинекологу, заслуженному деятелю науки РФ, профессору Н.Г. Кошелевой. Суммируя многолетний опыт применения магния на базе отделения патологии беременности в НИИ АГиР им. Д.О. Отта, в клинических рекомендациях указаны состояния, при которых ожидаема гипомагниемия у беременных, и необходим прием препаратов магния:

- Преэклампсия.
- Плацентарная недостаточность.
- Антифосфолипидный синдром.
- Угроза прерывания беременности.
- Ожирение.
- Бронхиальная астма.
- Стрессы различной природы.
- Предменструальный синдром.
- Прием оральных контрацептивов.
- Спазмофилия.
- Гиповитаминоз D.
- Частые и многократные роды.
- Внутривенное введение жидкости с низким содержанием магния.
- Диуретическая терапия.
- Рвота, диарея.
- Хирургические операции на кишечнике.
- Голодание и низкобелковая диета.
- Гиперкальциемия.
- Первичный альдостеронизм.
- Неадекватная секреция антидиуретического гормона.
- Инсулинорезистентность.
- Алкоголизм, табакокурение.
- Для коррекции гипомагниемии в регионах с низким содержанием магния в почве и воде [9].

Рисунок 1. Проявления дефицита магния у беременных [5]

Figure 1. Magnesium deficiency manifestations in pregnant women [5]



Применение перорального таблетированного препарата магния, содержащего лактат магния, первоначально применявшемся в НИИ АГиР им. Д.О. Отта с целью профилактики невынашивания, показали благотворное комплексное воздействие на организм беременной. Так, было выявлено, что трехкратный месячный курс приема таблеток лактата магния, содержащих 48 mg Mg^{2+} (в дозировке 2 таблетки 3 раза в день), у беременных с привычным невынашиванием привел к четырехкратному снижению частоты развития преэклампсии (рис. 2) [10].

■ **Рисунок 2.** Частота развития ПЭ у беременных женщин, принимавших лактат магния в таблетках

■ **Figure 2.** PE development rate in pregnant women who received magnesium lactate in pills [5]



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с отсутствием терапии лактатом магния + пиридоксином гидрохлорида.

ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Патогенетическое обоснование предиктивного воздействия магния на развитие преэклампсии можно объяснить его комплексным эндотелиопротекторным воздействием: активацией выработки простациклина, активацией выработки NO, подавлением тромбоксана TxA_2 , уменьшением внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, участием в опорно-сократительной системе тромбоцитов за счет активации фермента актомиозина, участием в ретракции тромбоцитарно-фибринового сгустка – финальном этапе гемостаза [5, 11].

Отдельно следует отметить влияние магния на состояние соединительной ткани. В отличие от эпителия, в котором клетки плотно связаны вместе посредством механизмов межклеточной адгезии посредством интегринов и кадхеринов, соединительная ткань демонстрирует избыток внеклеточного матрикса (ВКМ) при достаточно небольшом числе клеток. Именно ВКМ (протеогликаны, коллагены и эластин) помогает держать клетки и ткани вместе. Только матрикс обеспечивает организованную среду, в пределах которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом. ВКМ состоит из принципиально необходимых компонентов: гелеобразной среды и волокон клеток (фибробластов, остеобластов или хондробластов в зависимости от конкретного типа соединительной ткани). Дефицит Mg^{2+}

инактивирует транспортную РНК, что может замедлять синтез соединительно-тканых белков – эластина и коллагена. Дефицит магния приводит к понижению активности гиалуронансинтетаз и в то же время к повышению активности гиалуронидаз (так как ингибиторы перестают действовать при недостатке магния). Оба этих процесса приведут к ухудшению механических свойств нитей гиалуронана и частичной деградации гелеобразной среды, образующей ВКМ. Поэтому дефицит магния приводит к недостатку гелеобразной среды и, как следствие, ухудшению качества всех соединительно-тканых прослоек организма. Клинически это проявляется в старении сосудов (arterий и вен), ускоренном старении кожи, старении межпозвоночных дисков [12]. При этом магниедефицитные ткани подвержены кальцификации, например кальцификации плаценты (так называемый феномен старения плаценты), кальцификации суставов, связочного аппарата, старения кости, кальцификации атеросклеротических бляшек аорты и других сосудистых образований. Показано, что при дефиците магния в 2,5 раза чаще у акушерских пациенток наблюдаются *striae gravidarum* и разрывы мягких родовых путей [13].

Дотация магния может нивелировать многие патологические состояния, обусловленные его дефицитом, в том числе, что особенно важно для любого человека, разорвать порочный круг хрониостресса и нормализовать адаптацию к стрессу. Способность магния увеличивать устойчивость организма к стрессу является крайне важным его свойством в условиях современной жизни и подчеркивается как российскими, так и зарубежными авторами [14].

Многолетние разработки отечественных ученых показали, что применение препаратов магния с целью восполнения его дефицита необходимо для профилактики таких осложнений, как угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, преэклампсия и эклампсия, и может быть эффективным средством в комплексном лечении данных заболеваний. Восполнение дефицита магния у беременных пациенток позволяет положительно влиять на течение беременности и родов, а также улучшить перинатальные исходы. Еще в начале XXI в. в Кохрейновском исследовании, проведенном для оценки влияния добавок магния во время беременности на ее исход и состояние беременной и плода, было включено 7 исследований (2 689 женщин). По результатам объединенного анализа, имевшего кластерный дизайн, было выявлено, что прием магния до 25-й нед. беременности (по сравнению с плацебо) снижает частоту преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела. Более того, женщины, принимавшие магний, реже были госпитализированы, и у них реже наблюдались явления угрозы прерывания беременности [15].

Использование неорганических солей магния для пролонгирования беременности и в комплексной терапии преэклампсии хорошо изучено. Однако их применение может проявляться рядом серьезных и грозных осложнений, таких как приливы жара, тошнота, головная боль, урежение сердцебиения, острое повреждение мозга

у новорожденных. Неорганические соли и оксид магния плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте и вызывают диспепсию [16].

Важно отметить, что практически во все витаминно-минеральные комплексы для беременных магний включен в низкодоступных и плохо усваивающихся соединениях неорганического магния. Предложенные в последнее время натуральные препараты для коррекции кальция и магния, полученные из костей животных и доломитной муки, скорлупы устриц, раковин, оставляют желать лучшего в плане очистки от вредных примесей, в частности от свинца. У беременных недопустимо использовать биологически активные добавки к пище, не имеющие специальной рекомендации для беременных.

В последнее время препаратами выбора для лечения хронического дефицита магния и долговременной профилактики осложнений беременности являются органические соли магния для перорального приема, которые лучше усваиваются, легче переносятся больными и дают меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [17].

Существует несколько хорошо всасывающихся в кишечнике галеновых форм, выпущенных в виде препаратов: магния цитрат, магния глюконат, магния оротат, магния тиосульфат, магния лактат и магния пидолат (в форме раствора для приема внутрь). Содержание элементного магния в лекарственных формах неодинаково. Например, магния глюконат, таблетки 0,5 г содержат 27 мг магния 2+; магния цитрат – 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния 2+; магния оротат, таблетки 0,5 г – 32,8 мг; магния тиосульфат, таблетки 0,5 г – 49,7 мг; магния лактат (в таблетках 470 мг) – 48 мг. Максимальное содержание элементарного магния в растворе для приема внутрь содержит магния пидолат – 936 мг, магния лактата дигидрат – 186 мг, что эквивалентно суммарному содержанию магния 2+ 100 мг. При этом пидолат магния применяется в виде раствора, поэтому эффект достигается через 2 ч. Таким образом, максимальный лечебный эффект коррекции дефицита магния достигается при использовании потенцированных органических форм магния внутрь: например, пидолат магния (раствор для приема внутрь) и магния цитрат в таблетках. Разработаны схемы назначения органических солей магния (лактат магния, цитрат магния, пидолат магния в комбинации с витамином В6) при установленном дефиците магния и при различных патологиях беременности – привычном невынашивании, преэклапсии. Наиболее часто используется в акушерстве и гинекологии комбинация органической соли магния второго поколения (магния лактат или пидолат) и витамина В6 (пиридоксин). Магнезиофиксатор пиридоксин (витамин В6) очень удачен для усиления эффекта органической соли. Пиридоксин улучшает биодоступность магния: магний образует комплексы с витамином, которые всасываются лучше, чем сам магний. Витамин В6 способствует проникновению магния в клетки и его сохранению внутри них. Кроме того, дефициты витамина В6 и магния часто сочетаются друг с другом. В акушерских отделениях Научного центра акушерства,

гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (Москва) пероральные препараты магния много лет успешно применяются в качестве базовой терапии практически у всех пациенток независимо от патогенетических механизмов невынашивания беременности. Используемая схема (магния лактат): 4 таблетки в сутки с 5–6-й нед. на протяжении длительного времени (возможно, до конца беременности) достоверно снижает уровень осложнений и госпитализаций по сравнению с контрольной группой. При хорошей переносимости перерывов можно не делать. За исключением гипотиреоза, почечной и надпочечниковой недостаточности, а также обезвоживания; гипермагнезиемия у беременных, как правило, является ятрогенно-спровоцированным состоянием, обусловливающим необходимость исключения приема магнийсодержащих антацидов для снижения повышенной кислотности желудка, а также исключение в/в введения сульфата магния. Противопоказания к магнезиальной терапии у беременных: кетоацидоз, диабетическая нефропатия, пролиферирующая нефропатия при сахарном диабете, почечная и надпочечниковая недостаточность. Прием максимальных лечебных доз магния предполагает диагностированный магниевый дефицит и исключение больных с олигурией, хронической почечной недостаточностью, тромбофилией и тромбоцитопенией [18].

Недавнее многоцентровое исследование в России, включавшее 2 000 пациентов, показало, что среднее значение уровня магния в плазме крови у здоровых пациентов без каких-либо диагнозов составило $0,92 \pm 0,07$ ммоль/л, в эритроцитах – $2,45 \pm 0,66$ ммоль/л, а при наличии даже одного диагноза по МКБ-10 уровни магния были значительно снижены ($0,86 \pm 0,19$ ммоль/л, эритроциты – $1,74 \pm 0,57$ ммоль/л). Важно отметить, что высокие уровни магния в плазме ($>1,3$ ммоль/л) не были связаны с какими-либо патологиями, а соответствовали нормализации электролитного баланса (уровни К в пределах нормы, отсутствие гипернатриемии). Более низкие уровни магния соответствовали более высокой степени дефицита пиридоксина по опроснику ($r = -0,53$), что косвенно подтверждает роль пиридоксина как синергиста магния. Убедительно подтвержденная в ходе исследования широкая распространенность дефицита магния (а также сопутствующего дефицита пиридоксина – витамина В6), ассоциированная со множеством серьезных заболеваний и патологических состояний, с позиций доказательной медицины диктует необходимость применения лекарственных средств, содержащих органические соли магния вместе с витамином В6 для устранения и предупреждения дефицита магния [8].

К сожалению, несмотря на накопленный многолетний опыт по эффективности применения препаратов магния с целью профилактики и лечения акушерских осложнений, в современных отечественных клинических протоколах рекомендации по применению пероральных препаратов магния отсутствуют. Клинические протоколы базируются на данных доказательной медицины, в первую очередь зарубежных. Однако уже за первое десятилетие XXI в. появились данные по изучению применения органиче-

ских солей магния (лактата магния, цитрата магния, аспартата магния, пидолата магния) с целью профилактики преждевременных родов, профилактики рождения детей с низкой массой тела, задержкой внутриутробного развития, а также для профилактики и лечения судорог икроножных мышц у беременных, которые основаны на наблюдении за значительной когортой (более 11 000 женщин). Негативные результаты кохрейновских метаанализов относились к внутривенному пути введения сульфата магния и включали отсутствие эффектов в профилактике преждевременных родов, терапии легочной гипертензии новорожденных, использовании комбинации кальция, магния и калия в лечении эссенциальной гипертонии [19].

В зарубежных работах последнего времени показано, что существует связь между недостаточностью магния и определенными состояниями во время беременности, связанными с высокой смертностью и заболеваемостью, такими как гестационный диабет, преждевременные роды, преэклампсия и небольшие ограничения гестационного возраста или внутриутробного роста. Представлены рекомендации для дальнейшего исследования и улучшенного тестирования дефицита магния с использованием измерения его уровня в эритроцитах. Беременным женщинам следует посоветовать увеличить потребление богатых магнием продуктов и/или дополнять пероральными препаратами магния на безопасном уровне [20].

Еще одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование было проведено у 70 женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД). Пациенты были случайным образом распределены для получения либо 250 мг оксида магния ($n = 35$), либо плацебо ($n = 35$) в течение 6 нед. Изменение концентрации магния в сыворотке было больше у женщин, употребляющих магний, чем в группе плацебо ($+0,06 \pm 0,3$ против $-0,1 \pm 0,3$ мг/дл, $P = 0,02$). Изменения уровня глюкозы в плазме натощак ($-9,7 \pm 10,1$ против $+1,8 \pm 8,1$ мг/дл, $P < 0,001$), концентрация инсулина в сыворотке ($-2,1 \pm 6,5$ против $+5,7 \pm 10,7$ мкМЕ/мл, $P = 0,001$), модель гомеостаза оценочной инсулинерезистентности ($-0,5 \pm 1,3$ против $+1,4 \pm 2,3$, $P < 0,001$), модель гомеостаза оценочной функции β -клеток ($-4,0 \pm 28,7$ против $+22,0 \pm 43,8$, $P = 0,006$) и количественный индекс проверки чувствительности к инсулину ($+0,004 \pm 0,021$ против $-0,012 \pm 0,015$, $P = 0,005$) у дополненных женщин значительно отличались от женщин в группе плацебо. Изменения в сывороточных триглицеридах ($+2,1 \pm 63,0$ против $+38,9 \pm 37,5$ мг/дл, $P = 0,005$), высокой чувствительности С-реактивного белка ($-432,8 \pm 2521,0$ против $+783,2 \pm 2470,1$ нг/мл, $P = 0,03$) и концентрации малондиальдегида в плазме. Добавки магния привели к более низкой частоте гипербилирубинемии новорожденных (8,8% против 29,4%, $P = 0,03$) и госпитализации новорожденных (5,9% против 26,5%, $P = 0,02$). Таким образом, сделан вывод, что добавки магния среди женщин с ГСД оказали благотворное влияние на метаболический статус и исходы беременности [21].

В рандомизированном двойном слепом исследовании первобеременным вводили перорально 300 мг

магния в виде цитрата или плацебо с 25-й нед. беременности. Артериальное давление регистрировалось во время беременности, а также исхода беременности. В группе с добавлением магния среднее диастолическое артериальное давление на 37-й нед. было значительно ниже, чем в группе плацебо (72/1,4 среднее/SEM против 77/1,4, $p = 0,031$). Число женщин с повышением диастолического артериального давления на ≥ 15 мм рт.ст. было значительно ниже в группе магния по сравнению с женщинами, получавшими плацебо ($p = 0,011$). Была обратная связь между экскрецией магния с мочой во время беременности и диастолическим артериальным давлением ($p = 0,005$). Таким образом, было показано, что добавки магния предотвращали повышение диастолического артериального давления в течение последних недель беременности. Связь между диастолическим артериальным давлением и выводом магния из мочи предполагает, что магний участвует в регуляции артериального давления, и что повышение диастолического артериального давления во время беременности может быть связано с недостатком магния [22].

В другом исследовании сравнили частоту задержки развития плода (ЗРП), преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, преэклампсии, ГСД, судорог икроножных мышц, оценки новорожденного по Апгар, мертворождения и преждевременного разрыва плодных оболочек между тремя группами. Во всех исходах беременности группа, которая получала пероральный магний плюс мультиминеральный препарат, показала лучший результат, чем другие, и частота осложнений беременности была достоверно меньше, чем у двух других групп [23]. В другом исследовании было отмечено, что низкие дозировки перорального препарата магния у пациенток с низким риском преэклампсии не показали существенного снижения частоты развития преэклампсии [24].

Обзор 2014 г. показал, что пероральное применение препаратов магния имеет вероятную эффективность в улучшении течения бронхиальной астмы, предотвращении сердечных аритмий, снижении уровня холестерина и артериального давления, контроля уровня глюкозы в крови и предотвращении риска сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических расстройств и лечении мигрени. Также показана вероятность предотвращения риска преэклампсии/эклампсии, возможность снижения инсулинерезистентности и синдрома беспокойных ног. Установлена безопасность приема препаратов магния для беременных и кормящих в дозах до 350 мг в день [25].

Многочисленные зарубежные исследования последних лет показали эффективность пероральными препаратами магния, преимущественно его цитратной солью, при антитрессовой терапии, коррекции метаболических нарушений, снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа, гипотензивной терапии и купировании синдрома беспокойных ног у беременных [26–30].

В одну из последних публикаций в Кохрейновской базе включено семь исследований с участием 2 689 жен-

щин. В шести из этих исследований женщины случайным образом распределялись либо в группу получавшую пероральную магниевую добавку, либо в контрольную группу, при этом самое крупное исследование (985 женщин) имело кластерный дизайн. Анализ показал, что пероральное лечение магнием до 25-й нед. беременности было связано с более низкой частотой преждевременных родов (относительный риск (ОР) 0,73, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,57 до 0,94), более низкой частотой рождения маловесных детей (RR 0,67, 95% CI от 0,46 до 0,96) и с ЗРП (ОР 0,70, 95% ДИ от 0,53 до 0,93) по сравнению с плацебо. Кроме того, у женщин, получавших магний, было меньше госпитализаций во время беременности (ОР 0,66, 95% ДИ от 0,49 до 0,89) и меньше случаев послеродового кровотечения (ОР 0,38, 95% ДИ от 0,16 до 0,90), чем у женщин, получавших плацебо. Однако только одно из семи исследований, включенных в обзор, было признано высококачественным, что привело к выводу о недоказанности положительного эффекта магния. Был также сделан крайне важный вывод, что повышенный уровень Mg (>2,5 ммоль/л) связан с повышенным риском смертности, частоты необходимости интенсивной терапии, гипотонии и угнетения дыхания у новорожденных, тогда как концентрация Mg до 2,0 ммоль/л хорошо переносилась новорожденными [31].

В целом анализ исследований, представленных в Кохрейновской базе данных, для всех изучаемых эффектов содержит как положительные, так и отрицательные результаты. Помимо строгой научной оценки исследований, как в Cochrane, должна быть также персонализированная интерпретация имеющихся данных и оценка рисков, связанных с пероральной дотацией магния, взвешенная информация о возможных преимуществах. В отличие от аспирина, исследованного для профилактики преэклампсии, магний является природным веществом и совершенно безвредным, за исключением случайных случаев диареи. Это подразумевает, что при принятии решения о назначении препарата магния следует также учитывать данные исследований, которые могут быть неидеальными в соответствии с современными стандартами. Следует также взвесить огромную экономию, которая может снизить страдания детей и матерей, а также расходы на уход и лечение преэклампсии и эклампсии. С имеющимися данными и отсутствием риска от применения препаратов магния, отсутствие консенсуса в отношении лечения магнием не должно мешать врачу предлагать эти препараты, особенно женщинам с ранними симптомами, такими как спазмы ног, отеки и др. [32].

И наконец, последний вопрос для обсуждения: какой препарат среди большого спектра представленных на фармакологическом рынке предпочтительнее?

Безусловно, на основании ранее представленных данных выбор должен фокусироваться на пероральных препаратах органических солей магния. Однако анион, соединенный с магнием (окись, хлорид, глюконат, лактат, цитрат, пидолат и т.д.), влияет на процесс биоусвоения магния и тем самым приводит к различиям в фармакодинамике.

Цитрат магния – одна из органических солей, используемых для изготовления современных магнийсодержащих препаратов. Так как цитрат является органической и хорошо растворимой формой магния, это в значительной степени обуславливает его высокую биоусвоемость. Однако хорошая растворимость в воде – далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характеризуется рядом специфических молекулярных эффектов. Эти эффекты включают участие магния как центрального субстрата цикла Кребса (который даже имеет альтернативное название «цитратный цикл»), взаимодействия с белками-транспортерами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитрата – эссенциальные эндогенные молекулы. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком магния. В некотором роде цитрат – идеальная, полностью биодеградирующаяся, «экологически чистая тара» для транспорта магния внутрь клеток, которая к тому же еще служит эффективным топливом.

Использование именно цитрата магния также приводит к лучшему усвоению магния при пониженной кислотности желудка по сравнению с лактатом и другими органическими формами магния.

Кроме того, известно, что дисбаланс магния и кальция (Ca²⁺, Mg²⁺) в моче потенцирует камнеобразование в почках. Почечные камни часто содержат заметное количество нерастворимых солей кальция – оксалата и фосфата. Магний и цитрат-анион выступают ингибиторами кристаллизации оксалатов в моче. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что именно совместный прием цитрата магния и цитрата калия – эффективное средство торможения роста почечных камней и предотвращения рецидивов камнеобразования.

Доказательная база по цитрату магния включает 54 исследования. Систематический анализ мировой литературы по фармакологии и клиническим исследованиям цитрата магния показал высокую эффективность цитрата магния, применяемого в терапии и для профилактики образования почечных камней, для компенсации гипомагнезии, в лечении сосудистых заболеваний, для нормализации минеральной плотности костей, лечения синдрома беспокойных ног и бронхиальной астмы [33].

Нефрологическая направленность препаратов на основе цитрата магния представляется весьма перспективной для профилактики преэклампсии и лечения отеков, вызванных беременностью. Препараты на основе цитрата магния в комбинации с витамином В6 состоят из синергидной фармакологической комбинации цитрата магния (как правило, 618,43 мг солей цитрата магния, что эквивалентно 100 мг элементного магния) и пиридоксина гидрохлорида (в количестве 10 мг). Такое дозирование позволяет проводить лечение препаратом по простой схеме: 3–4 таб. в сутки, разделенные на 2–3 приема. Обычно продолжительность лечения составляет 1 мес. Длительность курса терапии гипомагнезии составляет 1 мес.; профилактическое назначение или поддерживающая терапия может быть от 2 мес. и более [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показал, что поступление магния с пищей не всегда достаточно и не покрывает потребностей организма беременной. Показанием для назначения препаратов, содержащих магний, является установленный дефицит магния. Препаратами выбора для профилактики дефицита магния и коррекции магниевого статуса являются лекарственные формы, содержащие органические соли магния (магния цитрат, пидолат, лактат). Преимущества выбора цитрата магния по сравне-

нию с другими солями обусловлены его высокой биоусвояемостью, доставкой магния внутрь клеток, полной утилизацией в цикле Кребса. Препараты, содержащие магний, необходимо сочетать с пиридоксином (витамин В6), поскольку они являются синергистами и лучше усваиваются при совместном применении. Терапию препаратами, содержащими органические соли магния и пиридоксин, целесообразно проводить до восполнения дефицита магния.

Поступила / Received 2.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2020
Принята в печать / Accepted 20.09.2020



Список литературы

- Громова О.А. *Витамины и микроэлементы у беременных и кормящих. Обучающие программы ЮНЕСКО*. М.; 2009. 130 с.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах*. М.: МЦНМО; 2013. 693 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006596407>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. *Магний и «болезни цивилизации»*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 800 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32304253>.
- Есенова И.И. В центре внимания препараты магния. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(4):487–491. doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-4-487-491.
- Громова О.А. *Магний и пиридоксин: основы знаний. Новые технологии диагностики и коррекции дефицита магния. Обучающие программы ЮНЕСКО*. М.: РСЦ Института микроэлементов; 2006.
- Серов В.Н., Блиннов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2014;(6):33–41. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rezulatty-issledovaniya-rasprostranennosti-deficita-magniya-u-beremennyh.html>.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Грустилава У.Е., Прозорова Н.В., Егорова Е.Ю. и др. О диагностике дефицита магния. Часть 1. *Архив внутренней медицины*. 2014;(2):5–10. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-5-10.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустилава У.Е., 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/en/archive/article/11663>.
- Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Назаррова С.И. и др.; Кошелева Н.Г. (ред.). *Роль гипомагнезии в акушерской патологии. Применение препаратов магния*. СПб.: Н-Л; 2007. 36 с.
- Мозговая Е.В., Кошелева Н.Г. Эффективность использования препаратов магния с целью профилактики гестоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007;7(5):73–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9604128>.
- Кошелева Н., Аржанова О., Комаров Е., Ковалева Т., Никологорская Е.; Айламазян Э.К., Кошелева Н.Г. (ред.). *Применение препаратов магния при сочетанных формах гестоза, профилактика и лечение*. СПб.: Н-Л; 2012. 35 с. Режим доступа: <https://www.eco-vector.com/books/primenenie-preparatov-magniya-pri-sochetannyykh-for>.
- Torshin I. Yu., Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice*. NY: Nova Science; 2009. 196 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101503279>.
- Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю., Громова О.А. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магнезиальной терапии дисплазий соединительной ткани. *Лечящий врач*. 2010;(8):71–76. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15434259>.
- Громова О.А., Гоголева И.В. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. Дефицит магния и концепция стресса. *Трудный пациент*. 2007;11(5):29–38. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6225>.
- Хофмейр Д.Ю., Нейлсон Д.П., Алфиревич З., Кроутер К.А. Гольмезоглу А.М., Ходнэтт Э.Д. и др.; Сухих Г.Т. (ред.). *Кокрановское руководство: беременность и роды*. М.: Логосфера; 2010. 410 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19555093>.
- Хашукова А.З., Хлынова С.А., Карелина Л.А. Роль магния в жизни женщины. *Акушерство и Гинекология*. 2014;(12):57–41. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-magniya-v-jizni-jenshiny.html>.
- Кудинова Е.Г. Профилактика акушерских осложнений. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;(26):1952–1957. Режим доступа: http://wchjournal.com/articles/ginekologiya/Profilaktika_akusherskih_oslozhnenii/#ixzz6WnPo0k7KM.
- Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Твердикова М.А. Применение препаратов магния в акушерской практике. *РМЖ*. 2011;(5):352. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Primenenie_preparativ_magniya_u_akusherskoj_praktike.
- Громова О.А., Лисицына Е.Ю., Торшин И.Ю., Грачева О.Н. Магниевые тайны библиотеки Кохрана: современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;11(5):20–27. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2011/5/031726-6122201155/annotation>.
- Dalton L.M., Niflhoinn 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.
- Asemi Z., Karamali M., Jamilian M., Foroozanfar F., Bahmani F., Heidarzadeh Z. et al. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):222–229. doi: 10.3945/ajcn.114.098616.
- Bullarbo M., Ödman N., Nestler A., Nielsen T., Kolisek M., Vormann J., Rylander R. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:1269–1274. doi: 10.1007/s00404-013-2900-2.
- 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.
- De Araújo C.A.L., de Sousa Oliveira L., de Gusmão I.M.B., Guimarães A., Ribeiro M., Alves J.G.B. Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women – a randomized double-blind clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):208. doi: 10.1186/s12884-020-02877-0.
- 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.
- Boyle N.B., Lawton C., Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;26:9(5). doi: 10.3390/nut6050429.
- Verma H., Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(5):621–633. doi: 10.1111/jhn.12454.
- Zhang X., Li Y., Del Gobbo L.C., Rosanoff A., Wang J., Zhang W., Song Y. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016;68(2):324–333. doi: 10.1161/HYPERTENSIONHA.116.07664.
- Guerrero-Romero F., Jaquez-Chairez F.O., Rodríguez-Morán M. Magnesium in metabolic syndrome: a review based on randomized, double-blind clinical trials. *Magnes Res*. 2016;1;29(4):146–153. doi: 10.1684/mrh.2016.0404.
- Zhou K., West H.M., Zhang J., Xu L., Li W. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11;(8):CD010655. doi: 10.1002/14651858.CD010655.pub2.
- Rigo J., Pieltain C., Christmann V., Bonsante F., Moltu S.J., Iacobelli S., Marret S. Serum Magnesium Levels in Preterm Infants Are Higher Than Adult Levels: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):1125. doi: 10.3390/nu9101125.
- 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., Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине. *Трудный пациент*. 2010;8(8):35–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16910839>.
- Кошелева Н.Г. Роль дефицита магния в акушерской патологии: профилактика и лечение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010;9(6):36–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16652752>.

References

1. Gromova O.A. *Vitamins and micronutrients in pregnant and breastfeeding women. UNESCO training programs*. Moscow; 2009. 130 p. (In Russ.)
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamins and minerals: between Scylla and Charybdis: about mis-concepts and other monsters*. Moscow: Moscow Center for Continuous Mathematical Education; 2013. 693 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006596407>.
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Magnesium and "diseases of civilization"*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 800 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32304253>.
4. Esenova I.I. Focus on magnesium based drugs. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(4):487–491. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-4-487-491.
5. Gromova O.A.. *Magnesium and pyridoxine: basics of knowledge. New technologies for diagnostics and correction of magnesium deficiency*. UNESCO training programs. Moscow: RSC "Institute of Trace Elements"; 2006.
6. 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):33–41. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rezulatty-issledovaniya-rasprostranennosti-deficita-magniya-u-beremennyy.html>.
7. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grustlivaya U.E., Prozorova N.V., Egorova E.Yu. et al. About the diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;(2):5–10. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-5-10.
8. 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 russia regions. *Farmateka*. 2013;(6):116–129. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/11663>.
9. Kosheleva N.G., Arzhanova O.N., Nazarova S.I. et al.; Kosheleva N.G. (ed.). *The role of hypomagnesemia in obstetric pathology. The use of magnesium preparations*. St Petersburg: N-L; 2007. 36 p.
10. Mozgovaya E.V., Kosheleva N.G. Efficacy of magnesium therapy for prophylaxis of gestosis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2007;7(5):73–75. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9604128>.
11. Kosheleva N., Arzhanova O., Komarov E., Kovaleva T., Nikologorskaya E.; Aylamazyan E.K., Kosheleva N.G. (ed.). *Application of magnesium preparations in combined forms of gestosis, prevention and treatment*. St Petersburg: N-L; 2012. 35 p. (In Russ.) Available at: <https://www.eco-vector.com/books/primenenie-preparatov-magniya-pri-sochetannykh-for>.
12. Torshin I. Yu., Gromova O.A. *Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice*. NY: Nova Science; 2009. 196 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101503279>.
13. Torshin I.Yu., Egorova E.Yu., Gromova O.A. Mechanisms of magnesium and pyridoxine effect on the structure and properties of connective tissue as the basis for magnesium therapy of connective tissue dysplasia. *Lechashchiy vrach*. 2010;(8):71–76. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/08/15434259>.
14. Gromova O.A., Gogoleva I.V. Application of magnesium in the mirror of evidence-based medicine and fundamental research in therapy. Magnesium deficiency and stress concept. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2007;11(5):29–38. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6225>.
15. Hofmeyr G.J., Neilson J.P., Alfirevic Z., Crowther C.A., Duley L., Gulmezoglu M. et al. *Pregnancy and Childbirth: A Cochrane Pocketbook*. Wiley; 2008. 446 p. Available at: <https://www.ovid.com/product-details.9451.html>.
16. Khashukoeva A.Z., Khlyanova S.A., Narimanova M.R., Karelina L.A. Role of magnesium in a woman's life. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2014;(12):37–41. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-magniya-v-jizni-jenshiny.html>.
17. Kudinova E.G. Prevention of obstetric complications. *RMZH. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2017;(26):1952–1957. (In Russ.) Available at: http://wchjournal.com/articles/ginekologiya/Profilaktika_akusherskih_oslozhneniy/#ixzz6WnPk7KM.
18. Serov V.N., Tyutyunnik V.L., Tverdikova M.A. Use of magnesium preparations in obstetrical practice. *RMZH = RMJ*. 2011;(5):352. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Primenenie_preparatov_magniya_v_akusherskoy_praktike.
19. Gromova O.A., Lisitsyna E.Iu., Torshin I.Iu., Gracheva O.N. Magnesium secret of the Cochrane database: current view of the problem. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011;11(5):20–27. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2011/5/031726-6122201155/annotation>.
20. Dalton L.M., Nifflhohn 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/nutrir/nuw018.
21. Asemi Z., Karamali M., Jamilian M., Foroozanfar F., Bahmani F., Heidarzadeh Z. et al. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):222–229. doi: 10.3945/ajcn.114.098616.
22. Bullarbo M., Ödman N., Nestler A., Nielsen T., Kolisek M., Vormann J., Rylander R. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:1269–1274. doi: 10.1007/s00404-013-2900-2.
23. 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.
24. De Araújo C.A.L., de Sousa Oliveira L., de Gusmão I.M.B., Guimarães A., Ribeiro M., Alves J.G.B. Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women – a randomized double-blind clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):208. doi: 10.1186/s12884-020-02877-0.
25. 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.
26. Boyle N.B., Lawton C., Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;26(9). doi: 10.3390/nu9050429.
27. Verma H., Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(5):621–633. doi: 10.1111/jhn.12454.
28. Zhang X., Li Y., Del Gobbo L.C., Rosanoff A., Wang J., Zhang W., Song Y. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016;68(2):324–333. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664.
29. Guerrero-Romero F., Jaquez-Chairez F.O., Rodríguez-Morán M. Magnesium in metabolic syndrome: a review based on randomized, double-blind clinical trials. *Magnes Res*. 2016;1;29(4):146–153. doi: 10.1684/mrh.2016.0404.
30. Zhou K., West H.M., Zhang J., Xu L., Li W. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11(8):CD010655.
31. Rigo J., Piettaij C., Christmann V., Bonsante F., Molto S.J., Iacobelli S., Marret S. Serum Magnesium Levels in Preterm Infants Are Higher Than Adult Levels: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):1125. doi: 10.3390/nu9101125.
32. Rylander R. Treatment with Magnesium in Pregnancy. *AIMS Public Health*. 2015;2(4):804–809. doi: 10.3934/publichealth.2015.4.804.
33. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R. World experience of magnesium citrate application in medicine. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2010;8(8):35–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16910839>.
34. Kosheleva N.G. The role of magnesium deficiency in obstetric pathology: prevention and treatment. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2010;9(6):36–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16652752>.

Информация об авторе:

Мозговая Елена Витальевна, д.м.н., врач высшей категории, руководитель отдела акушерства и перинатологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: elmozg@mail.ru

Information about the author:

Elena V. Mozgovaya, Dr. of Sci. (Med.), Board Certified in Medicine, Head of the Department of Obstetrics and Perinatology, Federal State Budgetary Scientific Institution "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott"; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St Petersburg University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7-9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; e-mail: elmozg@mail.ru

doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-50-56

Обзорная статья / Review article

Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте

Ю.А. Петров[✉], ORCID: 0000-0002-2348-8809, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

А.Д. Купина, ORCID: 0000-0003-1676-4649, e-mail: anastasya1997@bk.ru

Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

В статье представлен литературный обзор отечественных и зарубежных источников, посвященных вопросам фетального программирования. Внутриутробное программирование представляет собой *in utero*-феномен, определяющий последующую восприимчивость организма к хроническим и острым заболеваниям, которая закладывается на клеточном и молекулярном уровнях. В настоящее время данное направление является перспективным и актуальным ввиду уменьшения показателей рождаемости во многих странах, появления большого количества маловесных детей и откладывания деторождения женщинами на более поздний возраст. В статье раскрыто влияние избытка и недостатка массы тела при рождении на частоту и структуру заболеваний в зрелом возрасте, а также ключевые звенья формирования инсулинерезистентности, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, остеопороза, заболеваний сердечно-сосудистой системы, имеющих в основе различные нарушения внутриутробного развития. Причинами данных нарушений являются изменения синтеза фетальных и плацентарных гормонов, которые регулируют метаболизм (при дефиците массы тела – катаболическая направленность обмена веществ), перераспределяют кровоток и контролируют рост. Основными факторами, влияющими на программирование заболеваний у плода, являются: пищевой статус матери, функционирование фетоплацентарной системы, стресс, вредные привычки, состояние эндокринной и иммунной систем. Особое внимание уделено внутриутробному влиянию таких гормонов, как инсулин, кортизол, соматотропный гормон, и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Приведены современные данные о роли незаменимых аминокислот, витаминов и микроэлементов в развитии заболеваний во взрослом возрасте. Показано негативное влияние как недостаточного, так и избыточного содержания витаминов на внутриутробное развитие плода, а также указаны оптимальные сроки коррекции их баланса.

Ключевые слова: беременность, прегравидарная подготовка, фетальное программирование, метаболический синдром, артериальная гипертензия, сахарный диабет

Для цитирования: Петров Ю.А., Купина А.Д. Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте. Медицинский совет. 2020;(13):50–56. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-50-56.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fetal programming is a way to prevent diseases in adulthood (literature review)

Yuri A. Petrov[✉], ORCID: 0000-0002-2348-8809, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Anastasia D. Kupina, ORCID: 0000-0003-1676-4649, e-mail: anastasya1997@bk.ru

Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

The article presents the literary review of domestic and foreign sources on fetal programming. Intrauterine programming is the *in utero* phenomenon that determines the subsequent susceptibility of the body to chronic and acute diseases, which is laid down at the cellular and molecular levels. Currently, this direction is promising and relevant due to the decrease in fertility rates in many countries, the emergence of a large number of low birth weight children and the postponement of childbearing by women to a later age. The article discloses the influence of excess and underweight at birth on the frequency and structure of diseases in adulthood, as well as the key links in the formation of insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, obesity, osteoporosis, diseases of the cardiovascular system, which are based on various disorders of intrauterine development. The reasons for these disorders are changes in the synthesis of fetal and placental hormones, which regulate metabolism (with a deficit in body weight – the catabolic orientation of metabolism), redistribute blood flow and control growth. The main factors influencing the programming of diseases in the fetus are: nutritional status of the mother, the functioning of the feto-placental system, stress, bad habits, the state of the endocrine and immune systems. Particular attention is paid to the intrauterine effect of hormones such as insulin, cortisol, growth hormone and the renin-angiotensin-aldosterone system. The present-day data on the role of essential amino acids, vitamins and microelements in the development of diseases in adulthood are presented. The negative influence of both insufficient and excess vitamins on the intrauterine development of the fetus is shown, and the optimal terms for correcting their balance are indicated.

Keywords: pregnancy, pregravid preparation, fetal programming, metabolic syndrome, arterial hypertension, diabetes mellitus

For citation: Petrov Yu.A., Kupina A.D. Fetal programming is a way to prevent diseases in adulthood (literature review). Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(13):50–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-50-56.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фетальное (внутриутробное) программирование в настоящее время привлекает все больше внимания ученых, врачей акушеров-гинекологов и неонатологов. Данное понятие можно рассматривать как второй этап в обеспечении успешного и благоприятного гестационного периода, закономерно следующий за прегравидарной подготовкой. К сожалению, в нашей стране готовятся к наступлению беременность только 9% девушек, при этом у 40% рождение ребенка даже не планируется [1]. Наблюдающаяся тенденция увеличения возраста принятия решения о рождении ребенка в России и других странах диктует необходимость развития профилактических программ, которые позволят снизить риски акушерских и перинатальных осложнений у данной группы женщин, так как известно, что с возрастом накапливаются общесоматические и гинекологические заболевания, увеличивается процент девушек с теми или иными гинекологическими манипуляциями в анамнезе, которые могут стать причиной осложнений¹ [2, 3].

ИСТОРИЯ ФОРМИРОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Понятие о фетальном программировании не ново. Еще в середине прошлого века военный голод в Нидерландах подтолкнул ученых к исследованию влияния недостаточности питания на детей, рожденных во время или после этого голода. Был сделан вывод, что дети, рожденные от голодающих матерей, имели высокий риск и большую частоту развития сахарного диабета, патологий сердечно-сосудистой системы, ожирения различной этиологии и других неинфекционных заболеваний. Программирование плода происходит внутриутробно во время эмбрионального развития, являющегося критическим периодом, в течение которого формируются органы и ткани [4]. Недостаточное питание в это время приводит к неизбежным изменениям определенных структурных, физиологических и метаболических процессов у плода. Позже, в конце XX в., эпидемиолог Д. Баркер выдвинул гипотезу о так называемом «Thrifty-фенотипе», или «экономном фенотипе». Он предполагал, что плод, развивающийся в условиях нехватки ресурсов, в дальнейшем на молекулярно-генетическом уровне выбирает данную тактику в течение всей жизни, что сказывается на направленности метаболических процессов и программирует развитие всех органов и тканей ребенка, предрасполагая его к определенным постнатальным заболеваниям [5]. Критический период совпадает с моментом быстрой дифференцировки клеток. Таким образом, внутриутробное программирование следует рассматривать как процесс поддержания или прекращения воздействия на стимулы, которые возникают в критической точке развития плода [6].

¹ Планирование беременностей в России: итоговый отчет по результатам выборочного обследования репродуктивного здоровья российских женщин. ВОРЗ-2011. Раздел 4.6.

Патогенез ракита демонстрирует, что дефицит питания в критических ранних этапах жизни приводит к дальнейшему изменению структуры тканей. Современная доктрина предполагает, что внутриутробное программирование может оказывать влияние на заболевания во взрослом возрасте. То есть «память» организма о дефиците питательных веществ на ранних стадиях развития превращается в патологию, которая определяет будущие заболевания [7]. Эта идея основана на исследованиях, которые демонстрируют изменение артериального давления, концентрации холестерина, реакции инсулина на глюкозу, метаболизма, работы эндокринной и иммунной системы при недостаточном питании в утробе [8].

ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ

Пищевой статус матери, который является важным аспектом, влияющим на программирование организма, включает такие факторы, как вес матери, рацион питания, кровообращение в матке и плацентарной ткани, а также генетические особенности. Плод приспособливается к материнскому дефициту питания через изменения синтеза фетальных и плацентарных гормонов, которые регулируют метаболизм, перераспределяют кровоток и контролируют рост [4]. Непосредственный метаболический ответ плода на недоедание заключается в преобладании катаболической направленности процессов в целях получения энергии. Внутриутробный дефицит питательных веществ приводит к тому, что зависимость метаболизма от основного энергетического субстрата – глюкозы снижается и увеличивается окисление других продуктов, таких как аминокислоты и молочная кислота. Длительное голодание ассоциировано с внутриутробной задержкой роста, сокращением использования различных субстратов и снижением скорости обмена веществ, что способствует повышению жизнеспособности плода [3]. Таким образом, можно предположить, что метаболический процесс, направленный на накопление глюкозы, продолжается и во взрослом возрасте, а формирование повышенной резистентности к инсулину является результатом аналогичного процесса, связанного со снижением скорости окисления в периферических тканях, не чувствительных к инсулину [9].

В конце беременности, когда органы и ткани быстро развиваются, любые задержки роста оказывают значительное влияние на формирование органов и вызывают диспропорции в их размерах. Во время замедления роста плод пытается защитить самые важные ткани, в первую очередь головного мозга, которые имеют решающее значение в обеспечении выживания с первых секунд после рождения за счет перераспределения кровотока, что приводит к нарушению развития печени и других висцеральных тканей брюшной полости [6]. Изменения наблюдаются и в функционировании эндокринной системы плода: инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) играют ключевую роль в контроле роста и быстро реагируют на изменения питания [10]. Снижение потребления пищи беременной и

связанное с этим снижение материнского ИФР, вероятно, провоцирует снижение уровня инсулина, уровня глюкозы у плода и ИФР, который является проводником соматотропного гормона (СТГ) [11]. Данные изменения приводят к уменьшению транспорта аминокислот и глюкозы от матери к плоду и в конечном счете замедляют скорость роста плода [12]. В условиях ограниченного поступления питательных веществ гормоны контроля роста анаболического действия, такие как инсулиноподобный фактор роста-1 и инсулин, снижаются, в то время как концентрация катаболических гормонов – глюокортикоидов, регулирующих дифференцировку клеток, увеличивается [4].

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

В ходе проведенного в Англии наблюдении за 16 000 человек было установлено, что уровень смертности от ишемической болезни сердца в два раза выше среди людей с низкой массой тела при рождении, чем в группе с высокой массой при рождении (табл.) [13].

● **Таблица.** Смертность от ишемической болезни сердца в зависимости от массы тела при рождении [13]

● **Table.** Mortality rate due to coronary heart disease depending on birth weight [13]

Масса тела при рождении (кг)	Стандартизованный коэффициент смертности	Количество смертей
Менее 2,50	100	57
2,51–2,95	81	137
2,96–3,40	80	298
3,41–3,86	74	289
3,87–4,30	55	103
Более 4,31	65	57
Всего	74	941

Также была выявлена обратная корреляция между весом при рождении и величиной артериального давления в зрелом возрасте. У данной группы взрослых были отмечены резистентность к инсулину, артериальная гипертензия, повышенные концентрации фибриногена и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, что является основными составляющими метаболического синдрома [14, 15]. Отношение риска развития метаболического синдрома в зависимости от текущего индекса массы тела было в 18 раз выше в группе с низкой массой тела при рождении, чем в группе с высокой массой тела при рождении.

В когортном исследовании подтверждена связь между низкой массой тела при рождении и высоким риском развития ишемической болезни сердца во взрослом возрасте. Установлена связь между внутриутробной гипотрофией и сахарным диабетом. В наблю-

дениях было выявлено, что у детей с низким индексом Пондерала (отношение массы тела при рождении к росту при рождении) показатель распространенности сахарного диабета 2-го типа в среднем в 3 раза выше. Причем индекс Пондерала имеет более сильную связь с сахарным диабетом, чем изолированные показатели массы тела при рождении [4].

ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Резистентность к инсулину может быть обусловлена адаптационными процессами плода к неблагоприятной внутриутробной среде в критический период развития, что приводит к программированию экспрессии генов [16]. Инсулин играет важную роль в росте ребенка в антенатальном периоде. В постнатальном периоде в течение первых двух лет жизни дети с дефицитом массы тела при рождении обычно способны наверстать упущенное за счет увеличения скорости роста и набора веса. Динамические изменения, происходящие в этот период, свидетельствуют о критической роли жировой ткани в развитии метаболических осложнений. Ряд ученых считает, что напряженные процессы ускоренного роста данных детей приводят к повышению риска развития центрального ожирения и резистентности к инсулину в возрасте от 2 до 4 лет [17]. Данные наблюдения привели к формированию термина «синдром маленьких ребенка», описывающего метаболические изменения у детей с малой массой тела при рождении [18]. Самый высокий риск кардиометаболических заболеваний регистрируется у мужчин и женщин с признаками дефицита в раннем возрасте (учитывается вес при рождении или в раннем детстве), а также у взрослых людей, которые приобрели избыточную массу тела, – «small becoming big» («маленький становится большим») [19]. Тем не менее в настоящее время известно, что не только новорожденные с установленной внутриутробной гипотрофией, но и с массой тела, превышающей среднестатистические показатели при рождении, имеют повышенный риск развития метаболических нарушений.

Матери с сахарным диабетом имеют не только гипергликемию, но и повышенный уровень циркулирующих липидов и аминокислот. Поджелудочная железа и печень плода в ответ на это стимулируют секрецию инсулина и инсулиноподобных факторов роста, которые обеспечивают повышение гормонов роста у плода, что приводит к формированию диабетической макросомии [20]. Установлено, что воспалительный процесс является связующим звеном между инсулинорезистентностью, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [21]. Адипокины и цитокины влияют на чувствительность к инсулину за счет их способности изменять передачу сигналов инсулина; эти молекулы также являются модуляторами воспаления [22]. Адипонектин, который вырабатывается жировой тканью, действует как инсулин-сенсибилизирующий, антиатерогенный и противовоспалительный гормон. У женщин с гестационным сахар-

ным диабетом снижается концентрация адипонектина и повышается уровень фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Предполагают, что ФНО-α и ИЛ-6 подавляют экспрессию адипонектина. Лептин представляет собой гормон, который вырабатывается главным образом адипоцитами и плацентой, участвующий в регуляции массы тела путем взаимодействия с нейропептидом Y в гипоталамусе [18]. Помимо подавления аппетита за счет снижения чувства голода, лептин также способен регулировать липидный обмен. В исследованиях выявлен повышенный уровень лептина у матерей с гестационным сахарным диабетом и, наоборот, пониженные показатели данного гормона у детей с макросомией. Лептин, являясь провоспалительным фактором, может способствовать развитию воспалительного состояния при гестационном диабете [10]. У детей с низким уровнем лептина наблюдается увеличение веса, а в дальнейшем развивается ожирение. Согласно гипотезе «метаболической памяти», эти изменения на внутриутробном и неонатальном этапах приводят к тенденции повышенного потребления пищи, увеличивают риск избыточного веса, ожирения и формирования диабетогенного статуса у потомства на протяжении всей взрослой жизни [7]. Пример метаболической памяти обнаружен K. Franke et al. [12], в наблюдении которых было показано, что беременность на фоне сахарного диабета у крыс изменяет дифференцировку гипоталамических нейронов новорожденных. Нарушения дифференцировки нейронов данной области удалось избежать путем нормализации гликемии у беременных животных [12]. Кроме того, метаболический импринтинг может обуславливать межпоколенческий эффект, при котором дети в постнатальном развитии имеют более высокий риск развития ожирения. При этом ребенок женского пола имеет повышенный риск формирования гестационного сахарного диабета, тем самым вновь подвергая будущее поколение позднему метаболическому риску [8, 18].

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА В ФЕТАЛЬНОМ ПРОГРАММИРОВАНИИ

В исследованиях выявлено, что изменения уровня соматотропного гормона (СТГ) и кортизола, наблюдающиеся при внутриутробной задержке роста и развитии плода, ассоциированы с высоким риском развития остеопороза и переломов в дальнейшем. Предполагают, что внутриутробное ограничение роста приводит к нарушению чувствительности ростовой пластинки к СТГ и кортизолу. В когортных исследованиях показана повышенная частота развития остеопороза во взрослом возрасте у детей с более высоким темпом роста [4].

Экспериментальные модели программирования плода, включающие ограничение белка в гестационный период, материнский стресс, гипоксию и плацентарную недостаточность, демонстрируют, что сосудистая дисфункция и гипертония ассоциированы с заметным увеличением экспрессии глюокортикоидов и/или сниже-

нием экспрессии 11 β -HSD2 (фермент, контролирующий процессы деактивации кортизола в почечной ткани, тем самым препятствуя проявлению симптомов гиперальдостеронизма) [23]. В этих исследованиях воздействие экзогенных глюокортикоидов приводило к снижению количества нефронов, формированию сосудистой дисфункции, изменениям в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), нарушениям в оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники и гипертонии у детей [18, 24]. Снижение количества нефронов может повлиять на экскреторную функцию почек, что способствует программированию артериальной гипертензии у плода. Известно, что сосудистая дисфункция является основным звеном в патогенезе гипертонии и развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний. Во многих клинических исследованиях наблюдалось нарушение сосудистой функции у здоровых детей с низким весом при рождении, что позволяет предположить, что данные нарушения программирования плода предшествуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [10, 18]. Эндотелиальные клетки сосудов играют ключевую роль в сердечно-сосудистой системе, так как секрецируют вазоактивные вещества, функции которых заключаются в регуляции вазодилатации, вазоконстрикции и роста кровеносных сосудов. Нарушения развития плода, вызванные дефицитом питания, плацентарной недостаточностью или гипоксией, приводят к сосудистой дисфункции вследствие нарушения продукции эндотелий-зависимого оксида азота (NO) [25]. Во время внутриутробной гипоксии возникает дисбаланс вазоактивных факторов и программируется увеличение общего периферического сопротивления, что способствует развитию гипертонии в дальнейшем.

РААС – еще одна система, активно участвующая в регуляции артериального давления и программировании сердечно-сосудистых заболеваний. У крыс блокировка РААС в нефрогенный период приводит к заметному снижению количества нефронов [26]. Согласно гипотезе экономного фенотипа, перераспределение кровотока в критических органах, таких как мозг и сердце, происходит за счет изменения кровоснабжения печени, почек, мышечной ткани и кожи, что связано с действием факторов, индуцируемых гипоксией (HIFs) [27]. HIF регулирует несколько путей ответа на гипоксию, включая симпатическую нервную систему, посредством стимуляции тирозин-гидроксилазы. Многочисленные модели программирования плода подтвердили увеличение количества циркулирующих катехоламинов при плацентарной недостаточности и ограничение белка в гестационный период [18, 28]. Показано, что денервация почек задерживает развитие артериальной гипертензии в препубертатном периоде и устраняет гипертонию у взрослых людей с внутриутробной задержкой роста в анамнезе [27]. Все вышеописанные изменения в фенотипе, по-видимому, способствуют развитию гипертонии в ответ на действие определенных повреждающих факторов, что подчеркивает сложность путей программирования сердечно-сосудистой системы.

ВИТАМИНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ ВО ВНУТРИУТРОБНОМ ПРОГРАММИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Известно, что недостаток витаминов, микро- и макроэлементов во время беременности нарушает формирование и развитие всех органов и тканей плода, повышает риск развития заболеваний во взрослом возрасте вследствие изменения направленности эпигенетического регулирования онтогенеза и гормонального дисбаланса [2]. Особое значение имеет поступление достаточного количества белка. Заменимые и незаменимые аминокислоты являются структурными элементами генетического материала, гормонов, ферментов, а также поддерживают гомеостаз. Установлено, что аргинин улучшает кровоснабжение плаценты, обеспечивают рост плода на всех этапах внутриутробного развития, нормализует уровень глюкозы, что позволяет снизить риск развития сахарного диабета в постнатальном периоде [9]. Глицин способствует уменьшению количества жировой ткани, препятствует развитию артериальной гипертензии и оказывает противовоспалительное действие после рождения. В наблюдениях за животными выявлено, что L-карнитин стимулирует рост мышечной массы и нормализует уровень глюкозы за счет увеличения чувствительности тканей к инсулину [29, 30].

Несмотря на то что более 90% женщин в нашей стране принимают необходимые витамины и микроэлементы в период гестации, около трети будущих матерей начинают беспокоиться о дефиците данных веществ только во второй половине беременности [2]. В среднем беременная обращается в женскую консультацию и становится на учет на 8–12-й нед., когда уже произошла закладка главных органов и систем, то есть по завершению критического периода [1]. Необходимо информировать молодых девушек о возможностях прегравидарной подготовки и ее преимуществах. Также в недавних исследования показано, что дефицит фолиевой кислоты нарушает процессы роста и развития матки у беременных, приводит к различным порокам развития у плода (дефекты нервной трубы, пороки сердечно-сосудистой системы, патология дыхательной системы и др.), при

этом, согласно результатам метаанализа, потребление фолиевой кислоты повышает риск развития бронхиальной астмы у ребенка [31–34]. Избыток витамина В9 связан с нарушением гистонового метилирования и структуры ДНК, что может в будущем привести к развитию ряда заболеваний, а также увеличивает риск формирования инсулинерезистентности и ожирения у ребенка. В сочетании с цианокобаламином фолиевая кислота может стать причиной когнитивных расстройств и анемии [9]. Таким образом, не только дефицит питательных веществ оказывает негативное влияние на формирование органов и систем плода, но и их избыток может привести к развитию различных заболеваний в более позднем возрасте [35–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С точки зрения эволюции фетальное программирование не предназначено для продления жизни человека, а, скорее, обеспечивает механизм адаптации плода к условиям внутриутробной среды. Программирование плода предрасполагает к определенным болезням во взрослом возрасте и является важной областью изучения на современном этапе развития медицинской науки вследствие низкой рождаемости и старения населения в развитых странах. Однако механизмы программирования внутриутробных заболеваний или их предпосылок остаются неизученными, что делает эту проблему актуальной и необходимой для исследования на клеточном и молекулярном уровнях, также следует уделить больше внимание и изучить роль питания и других факторов. В настоящее время установлено, что здоровье плода – это фундамент здоровья взрослого человека, что обусловлено и социально-демографической составляющей: тенденцией низкой рождаемости и поздних родов. Понимание роли и механизмов фетального программирования, оказывающего влияние на здоровье в будущем, имеет важное практическое значение в современной науке.



Поступила / Received 12.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2020

Принята в печать / Accepted 03.09.2020

Список литературы

- Радзинский В.Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: StatusPraesens; 2016. 80 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/pregravidarnaya-podgotovka-klinicheskii-protokol-mezhdistsiplinarnoy-assotsiatii-spetsialistov-repr/>.
- Петров Ю.А., Березовская К.Е., Купина А.Д. Принципы соблюдения прегравидарной подготовки как метода перспективной медицины. *Здоровье и образование в ХХI веке*. 2019;21(5):17–22. doi: 10.26787/nudha-2226-7425-2019-21-5-17-22.
- Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицинская книга; 2020. 320 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42657382>.
- Kwon E.J., Kim Y.J. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):506–519. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.506.
- Barker D.J.P., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077–1081. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1.
- Джобава Э.М. Фетальное программирование. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):10–15. doi: 10.18565/aig.2018.3.10-15.
- Yessoufou A., Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of «metabolic memory». *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:218598. doi: 10.1155/2011/218598.
- Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1215–1222. doi: 10.1093/ije/dyt133.
- Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):10–17. doi: 10.14341/OMET2015310-17.
- Fowden A.L., Forhead A.J. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004;127(5):515–526. doi: 10.1530/rep.1.00033.
- Геннадиник А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста I в метаболизме, регуляция клеточного обновления и процессах старения. *Ожирение и метаболизм*. 2010;(2):10–15. Режим доступа: <https://endojournals.ru/index.php/omet/article/viewFile/5203/3021>.
- Franke K., Harder T., Aerts L., Melchior K., Fahrenkrog S. et al. Programming of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Res*. 2005;1031(2):276–283. doi: 10.1016/j.brainres.2004.11.006.

13. Barker DJ. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*. 1997;13(9):807–813. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900797001937>.
14. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–225. doi: 10.1177/1753944717711379.
15. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
16. Ford E.S., Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr.* 2008;152(2):160–164. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.056.
17. Ibáñez L., Ong K., Dunger D.B., de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2153–2158. doi: 10.1210/jc.2005-2778.
18. Perrone S., Santacroce A., Picardi A., Buonocore G. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(2):172–181. doi: 10.5409/wjcp.v5.i2.172.
19. Fall C.H. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. *Indian J Pediatr.* 2013;80(1):13–20. doi: 10.1007/s12098-012-0834-5.
20. Reynolds R.M., Osmond C., Phillips D.I., Godfrey K.M. Maternal BMI, parity, and pregnancy weight gain: influences on offspring adiposity in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5365–5369. doi: 10.1210/jc.2010-0697.
21. Fraser A., Tilling K., Macdonald-Wallis C., Sattar N., Brion M.J., Benfield L. et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation.* 2010;121(23):2557–2564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906081.
22. Atégbö J.M., Grissa O., Yessoufou A., Hichami A., Dramane K.L., Moutairou K. et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):4137–4143. doi: 10.1210/jc.2006-0980.
23. Baserga M., Hale M.A., Wang Z.M., Yu X., Callaway C.W., McKnight R.A., Lane R.H. Uteroplacental insufficiency alters nephrogenesis and down-regulates cyclooxygenase-2 expression in a model of IUGR with adult-onset hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(5):R1943–R1955. doi: 10.1152/ajpregu.00558.2006.
24. Kapoor A., Petropoulos S., Matthews S.G. Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids. *Brain Res Rev.* 2008;57(2):586–595. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.013.
25. Deniz R., Baykus Y., Ustebay S., Ugur K., Yavuzkiran S., Aydin S. Evaluation of elabelap, apelin and nitric oxide findings in maternal blood of normal pregnant women, pregnant women with pre-eclampsia, severe pre-
26. Saez F., Castells M.T., Zuasti A., Salazar F., Reverte V., Loria A., Salazar F.J. Sex differences in the renal changes elicited by angiotensin II blockade during the nephrogenic period. *Hypertension.* 2007;49(6):1429–1435. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087957.
27. Ojeda N.B., Johnson W.R., Dwyer T.M., Alexander B.T. Early renal denervation prevents development of hypertension in growth-restricted offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34:1212–1216. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04754.x.
28. Wilkins S.E., Abboud M.I., Hancock R.L., Schofield C.J. Targeting Protein-Protein Interactions in the HIF System. *Chem Med Chem.* 2016;11(8):773–786. doi: 10.1002/cmdc.201600012.
29. Fernandez-Twinn D.S., Ozanne S.E. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212(1):78–96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05798.x.
30. Breneke B., Prater M.R., Bahamonde J., Gutierrez J.C. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *J Pregnancy.* 2013;2013:368461. doi: 10.1155/2013/368461.
31. Han YY., Celedón J.C. Maternal Folate Intake during Pregnancy and Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(2):155–156. doi: 10.1164/rccm.201608-1713ED.
32. Parr C.L., Magnus M.C., Karlstad Ø., Haugen M., Refsum H., Ueland PM et al. Maternal Folate Intake during Pregnancy and Childhood Asthma in a Population-based Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(2):221–228. doi: 10.1164/rccm.201604-0788OC.
33. Wang T., Zhang H.P., Zhang X., Liang Z.A., Ji Y.L., Wang G. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(6):538–546. doi: 10.4168/aafr.2015.7.6.538.
34. Li W., Xu B., Cao Y., Shao Y., Wu W., Zhou J. et al. Association of maternal folate intake during pregnancy with infant asthma risk. *Sci Rep.* 2019;9(1):8347. doi: 10.1038/s41598-019-44794-z.
35. Teixeira J.A., Castro T.G., Wall C.R., Marchionni D.M., Berry S., Morton S.M., Grant C.C. Effects of folic acid food fortification scenarios on the folate intake of a multi-ethnic pregnant population. *Public Health Nutr.* 2019;22(4):758–749. doi: 10.1017/S1368980018003026.
36. Skabytė B., Taylor A.E., Jacobsen R.K., Møllehave L.T., Friedrich N., Thuesen B.H. et al. Associations of genetic determinants of serum vitamin B12 and folate concentrations with hay fever and asthma: a Mendelian randomization meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(2):264. doi: 10.1038/s41430-017-0037-2.
37. Trivedi M.K., Sharma S., Rifas-Shiman S.L., Camargo C.A. Jr., Weiss S.T., Oken E. et al. Folic acid in pregnancy and childhood asthma: A US cohort. *Clin Pediatr (Phila).* 2018;57(4):421–427. doi: 10.1177/0009922817729482.

References

1. Radzinskii V.E. *Pregravid preparation: clinical protocol.* Moscow: StatusPraesens; 2016. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://old.praesens.ru/pregravidarnaya-podgotovka-klinicheskii-protokol-mezhdistsiplinarnyy-assotsiatsii-spetsialistov-repr/>.
2. Petrov Yu.A., Beregovskaya K.E., Kupina A.D. Principles of compliance with pregravid preparation as a method of perspective medicine. *Zdorove i obrazovaniye v XXI veke = Health and Education Millennium.* 2019;21(5):17–22. (In Russ.) doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-5-17-22.
3. Petrov Yu.A. *Family Health – Nation's Health.* 2nd ed. Moscow: Medical Book; 2020. 320 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42657382>.
4. Kwon E.J., Kim Y.J. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(6):506–519. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.506.
5. Barker D.J.P., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986;1(8489):1077–1081. doi: 10.1016/0140-6736(86)91340-1.
6. Jobava E.M. Fetal programming. *Akushterstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology.* 2018;(3):10–15. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.3.10-15.
7. Yessoufou A., Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of «metabolic memory». *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:218598. doi: 10.1155/2011/218598.
8. Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int J Epidemiol.* 2013;42(5):1215–1222. doi: 10.1093/ije/dyt133.
9. Dzgoeva F.Kh. Intrauterine nutrition: fetal programming of metabolic syndrome. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2015;12(3):10–17. (In Russ.) doi: 10.14341/OMET2015310-17.
10. Fowden A.L., Forhead A.J. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction.* 2004;127(5):515–526. doi: 10.1530/rep.1.00033.
11. Gennadinik A.G., Nelaeva A.A. The role of insulin-like growth factor-I in metabolism, regulation of cell renewal and aging processes. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2010;(2):10–15. (In Russ.) Available at: <https://endojournals.ru/index.php/omet/article/viewFile/5203/3021>.
12. Franke K., Harder T., Aerts L., Melchior K., Fahrenkrog S. et al. Programming of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Res.* 2005;1031(2):276–283. doi: 10.1016/j.brainres.2004.11.006.
13. Barker D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition.* 1997;13(9):807–813. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900797001937>.
14. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–225. doi: 10.1177/1753944717711379.
15. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
16. Ford E.S., Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr.* 2008;152(2):160–164. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.056.
17. Ibáñez L., Ong K., Dunger D.B., de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2153–2158. doi: 10.1210/jc.2005-2778.
18. Perrone S., Santacroce A., Picardi A., Buonocore G. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(2):172–181. doi: 10.5409/wjcp.v5.i2.172.
19. Fall C.H. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. *Indian J Pediatr.* 2013;80(1):13–20. doi: 10.1007/s12098-012-0834-5.
20. Reynolds R.M., Osmond C., Phillips D.I., Godfrey K.M. Maternal BMI, parity, and pregnancy weight gain: influences on offspring adiposity in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5365–5369. doi: 10.1210/jc.2010-0697.
21. Fraser A., Tilling K., Macdonald-Wallis C., Sattar N., Brion M.J., Benfield L. et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring

- obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*. 2010;121(23):2557–2564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906081.
22. Atègbo J.M., Grissa O., Yessooufou A., Hichami A., Dramane K.L., Moutairou K. et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4137–4143. doi: 10.1210/jc.2006-0980.
 23. Baserga M., Hale M.A., Wang Z.M., Yu X., Callaway C.W., McKnight R.A., Lane R.H. Uteroplacental insufficiency alters nephrogenesis and down-regulates cyclooxygenase-2 expression in a model of IUGR with adult-onset hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(5):R1943–R1955. doi: 10.1152/ajpregu.00558.2006.
 24. Kapoor A., Petropoulos S., Matthews S.G. Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids. *Brain Res Rev*. 2008;57(2):586–595. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.013.
 25. Deniz R., Baykus Y., Ustebay S., Ugur K., Yavuzkir Ş., Aydin S. Evaluation of elabelta, apelin and nitric oxide findings in maternal blood of normal pregnant women, pregnant women with pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and umbilical arteries and venules of newborns. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(7):907–912. doi: 10.1080/01443615.2019.1572727.
 26. Saez F., Castells M.T., Zuasti A., Salazar F., Reverte V., Loria A., Salazar F.J. Sex differences in the renal changes elicited by angiotensin II blockade during the nephrogenic period. *Hypertension*. 2007;49(6):1429–1435. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087957.
 27. Ojeda N.B., Johnson W.R., Dwyer T.M., Alexander B.T. Early renal denervation prevents development of hypertension in growth-restricted offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:1212–1216. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04754.x.
 28. Wilkins S.E., Abboud M.I., Hancock R.L., Schofield C.J. Targeting Protein-Protein Interactions in the HIF System. *Chem Med Chem*. 2016;11(8):773–786. doi: 10.1002/cmdc.201600012.
 29. Fernandez-Twinn D.S., Ozanne S.E. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212(1):78–96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05798.x.
 30. Brenseke B., Prater M.R., Bahamonde J., Gutierrez J.C. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *J Pregnancy*. 2013;2013:368461. doi: 10.1155/2013/368461.
 31. Han Y.Y., Celedón J.C. Maternal Folate Intake during Pregnancy and Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):155–156. doi: 10.1164/rccm.201608-1713ED.
 32. Parr C.L., Magnus M.C., Karlstad Ø., Haugen M., Refsum H., Ueland P.M. et al. Maternal Folate Intake during Pregnancy and Childhood Asthma in a Population-based Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):221–228. doi: 10.1164/rccm.201604-0788OC.
 33. Wang T., Zhang H.P., Zhang X., Liang Z.A., Ji Y.L., Wang G. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(6):538–546. doi: 10.4168/aair.2015.7.6.538.
 34. Li W., Xu B., Cao Y., Shao Y., Wu W., Zhou J. et al. Association of maternal folate intake during pregnancy with infant asthma risk. *Sci Rep*. 2019;9(1):8347. doi: 10.1038/s41598-019-44794-z.
 35. Teixeira J.A., Castro T.G., Wall C.R., Marchioni D.M., Berry S., Morton S.M., Grant C.C. Effects of folic acid food fortification scenarios on the folate intake of a multi-ethnic pregnant population. *Public Health Nutr*. 2019;22(4):738–749. doi: 10.1017/S1368980018003026.
 36. Skaaby T., Taylor A.E., Jacobsen R.K., Møllehave L.T., Friedrich N., Thuesen B.H. et al. Associations of genetic determinants of serum vitamin B12 and folate concentrations with hay fever and asthma: a Mendelian randomization meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(2):264. doi: 10.1038/s41430-017-0037-2.
 37. Trivedi M.K., Sharma S., Rifas-Shiman S.L., Camargo C.A.Jr., Weiss S.T., Oken E. et al. Folic acid in pregnancy and childhood asthma: A US cohort. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(4):421–427. doi: 10.1177/0009922817729482.

Вклад авторов

Концепция статьи – **Петров Ю.А.**

Написание текста – **Купина А.Д., Петров Ю.А.**

Обзор литературы – **Купина А.Д.**

Contribution of authors

Concept of the article – **Yuriy A. Petrov**

Text development – **Anastasia D. Kupina, Yuriy A. Petrov**

Literature review – **Anastasia D. Kupina**

Информация об авторах:

Петров Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Купина Анастасия Дмитриевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; e-mail: anastasya1997@bk.ru

Information about the authors:

Yuriy A. Petrov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Anastasia D. Kupina, Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; e-mail: anastasya1997@bk.ru

doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-58-64

Оригинальная статья / Original article

Опыт организации скрининга патологии щитовидной железы при беременности в регионе йодного дефицита

А.З. Булгакова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-8551-5895, e-mail: alfia_bulg@mail.ruЭ.А. Фазлыева¹, ORCID: 0000-0002-6217-1812, e-mail: ufadoctor@mail.ruГ.А. Галиева^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6685-8603, e-mail: gmukhetdinova@yandex.ruР.А. Измайлова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9658-5952, e-mail: renleila@mail.ru¹ Клиника «Здоровые женщины»; 450078, Россия, Уфа, ул. Кирова, д. 52² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3**Резюме**

Введение. Нарушение функции щитовидной железы оказывает существенное влияние на течение беременности и здоровье будущего ребенка. Но при этом сама беременность влияет на выработку тиреоидных гормонов, особенно на фоне предшествующей тиреопатии, а также на фоне йодного дефицита в регионе.

Цель работы. Оценить структуру патологии щитовидной железы и методические подходы к оптимизации оказания помощи беременным для своевременной профилактики и раннего выявления дисфункции щитовидной железы на примере работы клиники «Здоровые женщины» в регионе йодного дефицита (Республика Башкортостан).

Материалы и методы. Проведен анализ функции щитовидной железы у 450 беременных, состоявших на учете в клинике в 2019 г. Гипотиреоз, как субклинический, так и манифестный, выявлен у 18,6 и 8,7% беременных соответственно.

Результаты исследования. Наблюдение беременных проводилось совместно акушером-гинекологом и эндокринологом (с выполнением регламентированного рекомендациями Минздрава РФ комплекса исследований). Из общего числа наблюдаемых 438 беременных женщин проживали в регионе с недостаточным потреблением йода (Республика Башкортостан). Полученные результаты существенно превышают литературные данные, что обуславливает необходимость разработки и внедрения региональных программ по ранней диагностике дисфункции щитовидной железы и ее своевременной коррекции у беременных в условиях йодного дефицита. Внедрено обязательное обследование функции щитовидной железы у всех беременных на ранних сроках.

Заключение. С учетом данных о влиянии на ТТГ этнической принадлежности, обеспеченности региона проживания йодом, можно предположить, что референсные значения ТТГ во время беременности могут быть различными в разных регионах и у разных категорий женщин. Открытыми для обсуждения остаются критерии диагностики и показания для назначения заместительной терапии левотироксином натрия для лечения гипотиреоза у беременных.

Ключевые слова: гормоны, щитовидная железа, беременность, гипотиреоз, йодный дефицит

Для цитирования: Булгакова А.З., Фазлыева Э.А., Галиева Г.А., Измайлова Р.А. Опыт организации скрининга патологии щитовидной железы при беременности в регионе йодного дефицита. *Медицинский совет*. 2020;(13):58–64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-58-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in organizing screening of thyroid pathology during pregnancy in the region of iodine deficiency

Alfiya Z. Bulgakova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-8551-5895, e-mail: alfia_bulg@mail.ruElza A. Fazlyeva¹, ORCID: 0000-0002-6217-1812, e-mail: ufadoctor@mail.ruGuzel A. Galieva^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6685-8603, e-mail: gmukhetdinova@yandex.ruRenata A. Izmailova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-9658-5952, e-mail: renleila@mail.ru¹ Medical center “Women’s Health”; 52, Kirov St., Ufa, 450078, Russia² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia**Abstract**

Introduction. Thyroid gland dysfunction has significant effects on the course of pregnancy and unborn child’s health. But at the same time, pregnancy itself affects the production of thyroid hormones, especially on the top of already administered thyropathy, as well as against the background of iodine deficiency in the region.

Objective of the study. Assess the thyroid pathology profile and methodological approaches to optimization of care for pregnant women for timely prevention and early detection of thyroid gland dysfunction through the example of the operation of Woman’s Health Clinic in the iodine-deficient region (Republic of Bashkortostan).

Materials and methods. The analysis of thyroid function was carried out in 450 pregnant women, who were registered with the clinic in 2019. Both subclinical and manifest hypothyroidism was detected in 18.6 and 8.7% of pregnant women, respectively.

Results of the study. The observation was carried out jointly by an obstetrician-gynecologist and an endocrinologist (along with the implementation of a set of studies regulated by the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation). Of the total number of the observed patients, 438 pregnant women were living in the region with insufficient iodine intake (Republic of Bashkortostan). The results obtained significantly exceed the literature data, which necessitates the development and imple-

mentation of regional programs for early diagnosis of thyroid dysfunction and its timely management in pregnant women under conditions of iodine deficiency.

Mandatory examination of thyroid function in all women in the early stages of pregnancy has been introduced.

Conclusion. Taking into account the effect of ethnicity on TSH and the iodine status in the region of residence, it can be assumed that the reference TSH values during pregnancy may be different in different regions and in different categories of women. Diagnostic criteria and indications for prescribing replacement therapy using levothyroxine sodium to treat hypothyroidism in pregnant women remain open for discussion.

Keywords: hormones, thyroid, pregnancy, hypothyroidism, iodine deficiency

For citation: Bulgakova A.Z., Fazlyeva E.A., Galieva G.A., Izmailova R.A. Experience in organizing screening of thyroid pathology during pregnancy in the region of iodine deficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(13):58–64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-58-64.

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

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что, с одной стороны, беременность оказывает влияние на функционирование щитовидной железы (ЩЖ), способствуя развитию дисфункциональных состояний ЩЖ, что особенно актуально на фоне предшествовавшей беременности тиреопатии [1–3]. И с другой стороны, патология щитовидной железы, сопровождающаяся нарушением ее функции, может оказывать неблагоприятное влияние на течение самой беременности и родов, увеличивая риски по невынашиванию беременности, преэклампсии, аномалии родовой деятельности [4, 5], а также может оказывать влияние на формирование и развитие органов и систем плода, вызывать задержку внутриутробного развития плода [6]. Показано, что даже субклиническая дисфункция ЩЖ во время беременности ассоциирована с неблагоприятными результатами как для матери, так и для ребенка. Ведущая роль в развитии нарушений функции ЩЖ принадлежит первичному гипотиреозу в исходе аутоиммунного тиреоидита [7, 8]. Функционирование щитовидной железы (ЩЖ) при беременности происходит под воздействием нескольких факторов, обеспечивающих ее оптимальную работу для обеспечения процессов эмбрио- и фетогенеза. Гормоны ЩЖ играют важнейшую функцию в развитии плода, прежде всего в процессе нейрогенеза. Особо важным является их роль в первом триместре беременности, так как на этом этапе происходит нейрональная пролиферация и нейрональная миграция в головном мозге плода [9–11].

Есть исследования, показывающие, что высокий уровень антител к тиреопероксидазе (ТПО) вследствие снижения стимулирующего действия хорионического гонадотропина может ослаблять стимуляцию выработки тироксина и супрессии ТТГ [12, 13]. На ранних сроках беременности увеличение функциональной активности ЩЖ обусловлено действием хорионического гонадотропина, что связано со структурным сходством его альфа-субъединицы и тиреотропного гормона (ТТГ). Это ведет к увеличению свободных фракций тироксина (T4) и трийодтиронина (T3) в конце первого триместра с 8 по 14 нед. и, следовательно, к снижению уровня ТТГ [14]. Далее, по мере увеличения срока беременности (после 20-й нед.), уровень ХГЧ снижается и достигает плато, и заметна небольшая, но определенная тенденция к увеличению концентрации ТТГ [15, 16].

С другой стороны, высокий уровень эстрогенов в период беременности способствует повышению синтеза основного транспортного протеина тиреоидных гормонов – тироксинсвязывающего глобулина, что приводит к увеличению уровня общего тироксина (T4) и трийодтиронина (T3) за счет связанный фракции. Это обеспечивает снижение скорости потери гормонов и создание большего их резерва, который при необходимости может быть использован для обеспечения стабильности гомеостаза концентрации свободных гормонов во время беременности [12, 17]. Изменение уровня свободного T4 и свободного T3 по механизму обратной связи вызывает возрастание выработки ТТГ и восстановление концентрации свободных фракций тиреоидных гормонов [18]. Но в регионах йодного дефицита дополнительный синтез тироксина может быть снижен, что приводит к относительной гипотироксемии, повышению концентрации тиреотропного гормона, увеличению размеров щитовидной железы и формированию зоба как у беременной, так и у плода [19].

Еще один важный фактор, оказывающий влияние на работу ЩЖ во время беременности, связан с формированием и функционированием фетоплацентарного комплекса. Дейодиназы II, III типа в больших количествах обнаруживаются в плаценте и в стенке матки. Дейодиназа II типа на ранних стадиях беременности проводит превращение T4 в T3 и тем самым формирует достаточный внутриплацентарный уровень T3. Дейодиназа III типа осуществляет трансформацию T4 в реверсивный T3, а также T3 в дийодтирозин, таким образом, превращая тиреоидные гормоны в биологически неактивные метаболиты. Тем самым, с одной стороны, формируется защита от избытка материнских гормонов ЩЖ, и, с другой стороны, образуется дополнительное количество йода, необходимое для синтеза тиреоидных гормонов матери и плода, что приводит к дополнительному увеличению потребности в тиреоидных гормонах и к дополнительной стимуляции ЩЖ беременной [20]. Помимо этого, для беременности характерны повышенный объем циркулирующей плазмы и ускоренный метаболизм гормонов ЩЖ, это также обуславливает повышение потребности в тиреоидных гормонах.

Повышенная потребность в тиреоидных гормонах во время физиологической беременности достигается за счет увеличения их продукции на 30–50%, что происходит бессимптомно у здоровых женщин с достаточными функ-

циональными резервами щитовидной железы и напрямую зависит от присутствия йода в диете беременной [20, 21]. Таким образом, беременность является особенным фактором, потенцирующим влияние дефицита йода на организм как матери, так и плода. В условиях дефицита йода декомпенсация механизмов адаптации, возникающих при физиологической беременности, может приводить к формированию зоба и развитию относительной гестационной гипотироксинемии [22]. По причине гиперстимуляции щитовидной железы существующие референсные значения для ТТГ во время беременности не могут соответствовать физиологической норме для беременных. Тяжелый дефицит йода во время беременности оказывает отрицательное влияние на процессы эмбриогенеза, особенно на развитие центральной нервной системы у ребенка. Но даже легкий или умеренный дефицит йода во время беременности на основании наблюдательных исследований также может быть связан с когнитивной дисфункцией. Восполнение йодного дефицита при прегравидарной подготовке, а также при беременности предупреждает формирование зоба и развитие гипотиреоза [23, 24]. Риск развития йододефицитных заболеваний для беременных и кормящих женщин повышен как в России в целом, так и в Республике Башкортостан, которая относится к региону умеренного йодного дефицита [25–27].

Таким образом, сбалансированная работа щитовидной железы при беременности, играя важнейшую роль как для течения самой беременности, так и для здоровья будущего ребенка, имеет свои особенности в плане диагностики в зависимости от сроков гестации и соотношения диагностически важных гормонов.

Цель работы: оценить структуру тиреоидной патологии у беременных в регионе йодного дефицита, выработать и рассмотреть эффективность методических подходов к оптимизации оказания помощи беременным для своевременной профилактики и раннего выявления дисфункции щитовидной железы на примере работы клиники «Здоровье женщины».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение календарного 2019 г. на базе клиники «Здоровье женщины», которая представляет собой много-профильный медицинский центр, специализирующийся на оказании медицинской помощи при бесплодии и по ведению беременности, проведено проспективное исследование с формированием базы данных беременных. При первичном обращении беременной, помимо общепринятого сбора анамнеза, уточнялся семейный анамнез по заболеваниям щитовидной железы, факт приема препаратов левотироксина ранее. В первом триместре проводился обязательный осмотр эндокринолога. Для диагностики функции щитовидной железы у женщин в период беременности при первичном обращении как к врачу эндокринологу, так и к акушеру-гинекологу проводилось определение в сыворотке крови уровня ТТГ, антител к ТПО. С целью уточнения диагноза по показаниям проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдение беременных проводилось совместно акушером-гинекологом и эндокринологом (с выполнением регламентированного рекомендациями Минздрава РФ комплекса исследований). За период наблюдения обследованы 450 беременных. Из них у 38 пациенток (8,4%) выявлен отягощенный анамнез по заболеваниям щитовидной железы. Из этого числа патология щитовидной железы была подтверждена у 30 беременных (78,9% от числа отягощенных по семейному анамнезу). Из общего числа наблюдавшихся 438 беременных проживали в регионе с недостаточным потреблением йода (Республика Башкортостан). Согласно рекомендациям ВОЗ, в качестве индивидуальной йодной профилактики беременным была использована доза йода из расчета 250 мкг в сутки, за исключением случаев непереносимости препаратов йода.

В России в настоящее время нет национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности. В подобных условиях алгоритмы диагностики, тактика ведения определяются исходя из доступных информационных ресурсов, особенностей работы региона и профиля работы медицинского учреждения. Критериями диагноза манифестирующего гипотиреоза, принятыми для работы в клинике «Здоровье женщины», были: уровень ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл при уровне свободного тироксина ниже нормы, а также уровень ТТГ более 10 мкМЕ/мл и выше и нормальном уровне свободного тироксина. Субклинический гипотиреоз диагностировался при уровне ТТГ от 2,5 до 10 мкМЕ/мл и нормальном уровне свободного тироксина. Критериями диагноза «гестационного гипотиреоза» были уровень ТТГ менее 0,1 мкМЕ/мл при одновременном повышении уровня свободного тироксина в отсутствие повышения уровня антител к рецепторам ТТГ.

Структура результатов скрининга патологии щитовидной железы среди обследованных беременных при первичном обращении к врачу представлена в табл. 1.

● **Таблица 1.** Структура патологии щитовидной железы беременных, по данным клиники авторов за 2019 г.

● **Table 1.** Thyroid pathology profile in pregnant women, according to the authors' clinic in 2019

Нозологическая форма	Абсолютное число (%)
Субклинический гипотиреоз	84 (18,6%)
Манифестный гипотиреоз	39 (8,7%)
Болезнь Грейвса	1 (0,2%)
Эутиреоз	308 (67,8%)
Гестационный гипотиреоз	18 (4%)
Повышенный уровень Ат-ТПО	52 (11,6%)
Нормальный уровень Ат-ТПО	398 (88,4%)
Узловой зоб	24 (5,3%)
Диффузный зоб	36 (8,0%)

Встречаемость субклинического и манифестного гипотиреоза у беременных в условиях нашей клиники превысила литературные данные [25, 26], что можно объяснить как особенностями профиля работы клиники и большой долей беременных с бесплодием в анамнезе, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, так и пребыванием в регионе йодного дефицита. Более редкая частота выявления зоба объясняется своевременным проведением йодной профилактики как в прегравидарном периоде, так и на фоне беременности.

Структура субклинического гипотиреоза в зависимости от уровня антител к ТПО у беременных представлена в табл. 2.

Таблица 2. Структура субклинического гипотиреоза среди беременных, по данным авторов за 2018 г.

Table 2. Subclinical hypothyroidism profile in pregnant women, according to the authors in 2018

Нозологическая форма	Абсолютное число (%)
ТТГ 2,5–4,0 мкМЕ/мл без повышения Ат-ТПО	44 (52,4%)
ТТГ 2,5–4,0 мкМЕ/мл с повышением Ат-ТПО	12 (14,3%)
ТТГ 4,0–10,0 мкМЕ/мл без повышения Ат-ТПО	7 (8,3%)
ТТГ 4,0–10,0 мкМЕ/мл с повышением Ат-ТПО	21 (25%)

В работе клиники была признана целесообразной и принята следующая схема выбора терапии при выявлении гипотиреоза у беременных (рис.).

Следуя данному алгоритму, 39 беременным с манифестным гипотиреозом и 21 беременной с субклиническим гипотиреозом при уровне ТТГ 4,0–10,0 мкМЕ/мл с повышением уровня антител к ТПО шло бесспорное назначение полной заместительной дозы левотироксина.

У всех беременных с выявленными высоконормальными показателями ТТГ в диапазоне значений 2,5–4,0 мкМЕ/мл

и повышением уровня антител к ТПО (12 пациенток), а также всем беременным с ТТГ 4,0–10,0 мкМЕ/мл без повышенного уровня антител к ТПО (7 пациенток) была назначена терапия препаратами левотироксина с учетом неблагополучного анамнеза по невынашиванию беременности, отягощенной семейной наследственностью и осложнениям текущей беременности.

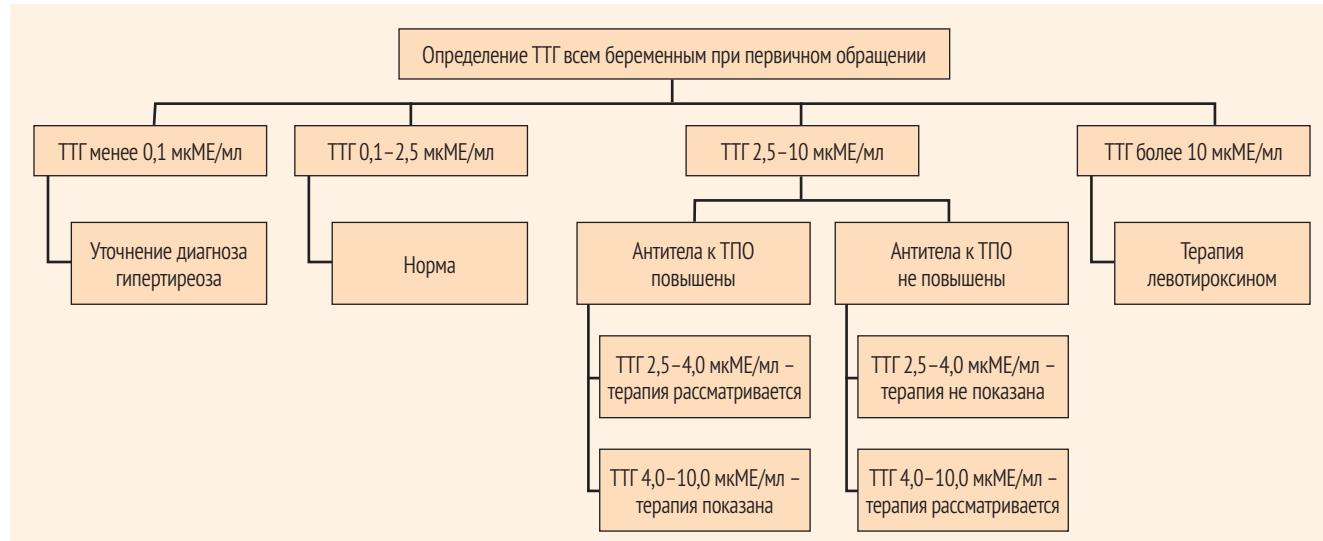
Вопрос о назначении терапии 44 беременным с высоконормальными показателями ТТГ в диапазоне значений 2,5–4,0 мкМЕ/мл и без повышения уровня антител к ТПО решался индивидуально, исходя из факторов риска, касающихся наследственности по патологии щитовидной железы, предшествующих беременности, показателей ТТГ по данным медицинской документации, параметрам и осложнениям текущей беременности, случаев невынашивания в анамнезе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тиреотропному гормону в настоящее время отводится ведущая роль в скрининге и диагностике тиреоидных нарушений [28, 29]. Существующие на сегодняшний день общепринятые нормативы для ТТГ (0,4–4,0 мкМЕ/мл) в последнее время начали серьезно пересматриваться, все чаще в публикациях встречается понятие высоконормального показателя ТТГ с нерешенным вопросом необходимости терапии подобного состояния. С 2011 г. в нашей стране используются триместр-специфичные референсные значения ТТГ, рекомендованные Американской тиреоидной ассоциацией: для I триместра – 0,1–2,5 мкМЕ/мл, для II триместра – 0,2–3,0 мкМЕ/мл и для III триместра – 0,3–3,0 мкМЕ/мл. Соответственно, использование таких границ часто приводит к гипердиагностике субклинического гипотиреоза [30]. В странах Азии и Европы были проведены исследования по определению собственных норм ТТГ, было показано, что уровень ТТГ у беременных без патологии щитовидной железы, проживающих в раз-

Рисунок. Тактика выбора терапии при выявлении дисфункции щитовидной железы

Figure. Approaches to therapy in patients with diagnosed thyroid dysfunction



личных регионах, значительно отличается и объясняется этническими особенностями, а также обеспеченностью йодом региона и распространностью носительства антитиреоидных антител [31].

Тактика при впервые выявленном манифестном гипотиреозе общепризнанно подразумевает назначение полной заместительной дозы левотироксина из расчетной дозы 2,0–2,3 мкг/кг и не вызывает сомнения. При этом до настоящего времени нет четких рекомендаций по тактике ведения беременных с субклиническим гипотиреозом. Ранее в свете предшествующих рекомендаций Эндокринологического общества США (2012 г.) было предложено назначать заместительную терапию при субклиническом гипотиреозе независимо от того, определяются у женщины антитела к ТПО или нет. Подобное назначение препаратов левотироксина широко вошло в практику не только эндокринологов, но и зачастую акушеров-гинекологов. Однако в настоящее время нет четкой доказательной базы по положительному влиянию заместительной терапии левотироксином натрия при уровне ТТГ 2,5–4,0 мкМЕ/мл при отсутствии признаков аутоиммунного поражения щитовидной железы, в частности носительства антител к ТПО [31, 32].

В настоящее время преимущества проведения скрининга нарушений функции щитовидной железы при беременности не доказаны. По данным Американской тиреоидной ассоциации (2017 г.), рекомендовано определение уровня ТТГ у женщин, относящихся к группам риска по следующим признакам: наличие заболевания щитовидной железы в анамнезе, носительство антител к ТПО, возраст старше 30 лет, сахарный диабет 1-го типа или другие аутоиммутные заболевания, бесплодие, прерывание беременности или преждевременные роды в анамнезе, многоплодная беременность, облучение области головы и шеи, предшествовавшее беременности хирургическое лечение щитовидной железы, ожирение (индекс массы тела более 40 кг/м²), отягощенный семейный анамнез по патологии щитовидной железы, применение йодсодержащих контрастных веществ, препаратов лития и амиодарона в анамнезе, проживание в регионе йодного дефицита [32, 33]. В то же время в нашей стране, согласно Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденных приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н, определение уровня тиреоидных гормонов и консультация эндокринолога не включены в базовый спектр обследования бере-

менных в амбулаторных условиях. Диагностические мероприятия по выявлению патологии щитовидной железы рекомендованы при патологической беременности, сопровождающейся рвотой беременных, привычным невынашиванием, многоплодной беременности и некоторых экстрагенитальных заболеваниях¹.

Однако реальная клиническая практика нашей клиники, включающая значимую долю пациенток с бесплодием в анамнезе и применением вспомогательных репродуктивных технологий, женщин с предполагаемым, но не выявленным по ряду причин нарушением функции щитовидной железы в анамнезе, большая доля беременных возрастом старше 30 лет, проживание в регионе йодного дефицита, диктует необходимость определения функции щитовидной железы у всех беременных при первичном обращении и постановке на учет. Поэтому тактика скрининга беременных по патологии щитовидной железы обоснована и внедрена в работу клиники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ работы клиники «Здоровье женщины» как медицинского центра, специализирующегося на оказании медицинской помощи при бесплодии и по ведению беременности в условиях региона йодного дефицита, позволяет обратить внимание на следующие моменты.

С учетом данных о влиянии на ТТГ этнической принадлежности, обеспеченности региона проживания йодом, можно предположить, что референсные значения ТТГ во время беременности могут быть различными в разных регионах и у разных категорий женщин. Открытыми для обсуждения остаются критерии диагностики и показания для назначения заместительной терапии левотироксином натрия для лечения гипотиреоза у беременных.

В регионах йодного дефицита необходимы разработка и внедрение региональных программ по обязательному обследованию функции щитовидной железы у беременных, выработке критериев диагностики патологических состояний и рекомендаций по их коррекции.

Поступила / Received 16.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 10.08.2020
Принята в печать / Accepted 20.08.2020



¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Режим доступа: <https://base.garant.ru/70352632/>

Список литературы

- Прилуцкий А.С., Глушин С.Ю. Физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности. *Международный эндокринологический журнал*. 2015;(5):140–146. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41402>.
- Medici M., Korevaar T.I.M., Visser W.E., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid Function in Pregnancy: What Is Normal? *Clin Chem*. 2015;61(5):704–713. doi: 10.1373/clinchem.2014.236646.
- Дедов И.И., Бурмуколова Ф.Ф. (ред.). *Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах*. М.: Е-ното; 2015. 272 с.
- Korevaar T.I.M., Medici M., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):610–622. doi: 10.1038/nrendo.2017.93.
- Teng W., Shan Z., Patil-Sisodia K., Cooper D.S. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):228–237. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70109-8.
- Blumenfeld Z. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1390–1391. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181907811.
- Yazbeck C.F., Sullivan S.D. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):235–256. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.004.

8. Бахарева И.В. Заболевания щитовидной железы и их влияние на течение беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(4):38–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20189067>.
9. Зайдеява Я.З. Беременность при заболеваниях щитовидной железы (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2017;1(3):31–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29358672>.
10. Li Y., Shan Z., Teng W., Yu X., Li Y., Fan C. et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(6):825–829. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03743.x.
11. Obregon M.J., Calvo R.M., Escobar Del Rey F., Morreale de Escobar G. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev*. 2007;10:86–98. doi: 10.1159/000106821.
12. Hou Y., Liu A., Li J., Wang H., Yang Y., Li Y. et al. Different thyroidal responses to human chorionic gonadotropin under different thyroid peroxidase antibody and/or thyroglobulin antibody positivity conditions during the first half of pregnancy. *Thyroid*. 2019;29(4):577–585. doi: 10.1089/thy.2018.0097.
13. Korevaar T.I., Steegers E.A., Pop V.J., Broeren M.A., Chaker L., de Rijke Y.B. et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):69–77. doi: 10.1210/jc.2016-2942.
14. Lockwood C.M., Grenache D.G., Gronowski A.M. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid*. 2009;19(8):863–868. doi: 10.1089/thy.2009.0079.
15. Lazarus J.H. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull*. 2011;97:137–148. doi: 10.1093/bmb/ldq039.
16. Олина А.А., Садыкова Г.М. Функциональное состояние щитовидной железы во время беременности: современный взгляд на проблему. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;19(2):178–181. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35190009>.
17. Sparre L.S., Brundin J., Carlström K., Carlström A. Oestrogen and thyroxine-binding globulin levels in early normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987;114(2):298–304. doi: 10.1530/acta.0.1140298.
18. Midgley J.E.M., Hoermann R. Measurement of total rather than free thyroxine in pregnancy: the diagnostic implications. *Thyroid*. 2013;23(3):259–261. doi: 10.1089/thy.2012.0469.
19. Алиkenova Л.З., Еспенбетова М.Ж., Амренова К.Ш., Амангельдинова С.Б. Особенности функции щитовидной железы во время беременности: обзор литературы. *Наука и здравоохранение*. 2015;(1):13–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25052505>.
20. Moleti M., Trimarchi F., Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract*. 2014;20(6):589–596. doi: 10.4158/EP13341.RA.
21. Dunn J.T., Delange F. Damaged reproduction: the most important consequence of iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2360–2363. doi: 10.1210/jcem.86.6.7611.
22. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. *Заболевания щитовидной железы и беременность*. М.: МедЭкспертПресс; 2003. 48 с.
23. Pearce E.N. Assessing iodine intakes in pregnancy: why does this matter? *Br J Nutr*. 2015;113(8):1179–1181. doi: 10.1017/S0007114515000471.
24. Bath S.C. The effect of iodine deficiency during pregnancy on child development. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(2):150–160. doi: 10.1017/S0029665118002835.
25. Фадеев В.В., Лесникова С.В., Мельниченко Г.А. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита. *Проблемы эндокринологии*. 2003;49(6):23–28. doi: 10.14341/probl11754.
26. Арбатская Н.Ю. Йод-дефицитные заболевания и беременность: профилактика, диагностика и лечение. *РМЖ*. 2004;(13):755–758. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/akushervstro/Yoddeficitnye_zabolevaniya_i_beremennosty_profilaktika_diagnostika_i_lechenie.
27. Аглединова Е.М., Моругрова Т.В., Денисова С.А. Мониторинг проблем йодного дефицита в Республике Башкортостан. *Санитарный врач*. 2014;(11):47–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22554178>.
28. Glinoer D., Spencer C.A. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(9):526–529. doi: 10.1038/nrendo.2010.91.
29. Lee S.Y., Cabral H.J., Aschengrau A., Pearce E.N. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):2015–2023. doi: 10.1210/cuin/dgz275.
30. Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз и беременность. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;(5-1):56–60. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Subklinicheskiy_gipotireoz_iberemennosty.
31. Maraka S., Osprina N.M., O'Keeffe D.T., De Ycaza A.E.E., Gionfriddo M.R., Erwin P.J. et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580–590. doi: 10.1089/thy.2015.0418.
32. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012;8(1):7–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20173927>.
33. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou Ch. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

References

1. Prilutskiy O.S., Hluchych S. Yu. Physiological changes of the thyroid gland function in pregnancy. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskiy zhurnal = International Journal of Endocrinology*. 2015;(5):140–146. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41402>.
2. Medici M., Korevaar T.I.M., Visser W.E., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid Function in Pregnancy: What Is Normal? *Clin Chem*. 2015;61(5):704–713. doi: 10.1373/clinchem.2014.236646.
3. Dedov I.I., Burumkulova F.F. (eds.) *Endocrine diseases and pregnancy in questions and answers*. Moscow: E-noto; 2015. 272 p. (In Russ.)
4. Korevaar T.I.M., Medici M., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):610–622. doi: 10.1038/nrendo.2017.93.
5. Teng W., Shan Z., Patil-Sisodia K., Cooper D.S. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):228–237. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70109-8.
6. Blumenfeld Z. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1390–1391. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181907811.
7. Yazbeck C.F., Sullivan S.D. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):235–256. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.004.
8. Bakhareva I.V. Thyroid diseases and their impact on the course of pregnancy. *Rossijskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(4):38–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20189067>.
9. Zaydieva Ya. Z. Pregnancy in thyroid diseases (review of literature). *Meditinskij alfavit = Medical Alphabet*. 2017;1(3):31–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29358672>.
10. Li Y., Shan Z., Teng W., Yu X., Li Y., Fan C. et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(6):825–829. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03743.x.
11. Obregon M.J., Calvo R.M., Escobar Del Rey F., Morreale de Escobar G. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev*. 2007;10:86–98. doi: 10.1159/000106821.
12. Hou Y., Liu A., Li J., Wang H., Yang Y., Li Y. et al. Different thyroidal responses to human chorionic gonadotropin under different thyroid peroxidase antibody and/or thyroglobulin antibody positivity conditions during the first half of pregnancy. *Thyroid*. 2019;29(4):577–585. doi: 10.1089/thy.2018.0097.
13. Korevaar T.I., Steegers E.A., Pop V.J., Broeren M.A., Chaker L., de Rijke Y.B. et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):69–77. doi: 10.1210/jc.2016-2942.
14. Lockwood C.M., Grenache D.G., Gronowski A.M. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid*. 2009;19(8):863–868. doi: 10.1089/thy.2009.0079.
15. Lazarus J.H. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull*. 2011;97:137–148. doi: 10.1093/bmb/ldq039.
16. Олина А.А., Садыкова Г.М. Functional state of the thyroid gland during pregnancy: a modern view of the problem. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals*. 2018;19(2):178–181. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35190009>.
17. Sparre L.S., Brundin J., Carlström K., Carlström A. Oestrogen and thyroxine-binding globulin levels in early normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987;114(2):298–304. doi: 10.1530/acta.0.1140298.
18. Midgley J.E.M., Hoermann R. Measurement of total rather than free thyroxine in pregnancy: the diagnostic implications. *Thyroid*. 2013;23(3):259–261. doi: 10.1089/thy.2012.0469.
19. Алиkenova Л.З., Еспенбетова М.Ж., Амренова К.Ш., Амангельдинова С.Б. Function singularities of the thyroid gland during the pregnancy: review of literature. *Nauka i zdravookhranenie = Science and Public Healthcare*. 2015;(1):13–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25052505>.
20. Moleti M., Trimarchi F., Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract*. 2014;20(6):589–596. doi: 10.4158/EP13341.RA.
21. Dunn J.T., Delange F. Damaged reproduction: the most important consequence of iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2360–2363. doi: 10.1210/jcem.86.6.7611.

22. Mel'nicenko G.A., Fadeev V.V., Dedov I.I. *Thyroid diseases and pregnancy*. Moscow: MedEkspertPress; 2003. 48 p. (In Russ.)
23. Pearce E.N. Assessing iodine intakes in pregnancy: why does this matter? *Br J Nutr.* 2015;113(8):1179–1181. doi: 10.1017/S0007114515000471.
24. Bath S.C. The effect of iodine deficiency during pregnancy on child development. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(2):150–160. doi: 10.1017/S0029665118002835.
25. Fadeev V.V., Lesnikova S.V., Melnichenko G.A. Thyroid function in pregnant women with mild iodine deficiency. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2003;49(6):23–28. (In Russ.) doi: 10.14341/probl11754.
26. Arbatskaya N.Yu. *Iodine deficiency diseases and pregnancy: prevention, diagnosis, and treatment*. RMZh = RMJ. 2004;(13):755–758. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Yoddeficitnye_zabolevaniya_i_beremennosty_profilaktika_diagnostika_i_lechenie.
27. Agletdinova E.M., Morugova T.V., Denisova S.A. Monitoring the problem of iodine deficiency in the Republic of Bashkortostan. *Sanitarnyy vrach = Sanitary Doctor.* 2014;(11):47–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22554178>.
28. Glineer D., Spencer C.A. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(9):526–529. doi: 10.1038/nren-d.2010.91.
29. Lee S.Y., Cabral H.J., Aschengrau A., Pearce E.N. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):2015–2023. doi: 10.1210/clinem/dgz275.
30. Shestakova T.P. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *RMZh. Mat i ditya = RMJ. Mother and Child.* 2018;(5-1):56–60. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Subklinicheskiy_gipotireoz_iberemennosty.
31. Maraka S., Ospina N.M., O'Keeffe D.T., De Ycaza A.E.E., Gionfriddo M.R., Erwin P.J. et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(4):580–590. doi: 10.1089/thy.2015.0418.
32. Fadeyev V.V. Guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Klinicheskaiia i eksperimentalnaia tiroidiologija = Clinical and Experimental Thyroidology.* 2012;8(1):7–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20173927>.
33. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou Ch. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

Вклад авторовНаписание текста – **Булгакова А.З.**Обзор литературы – **Булгакова А.З., Галиева Г.А.**Перевод на английский язык – **Измайлова Р.А.**Анализ материала – **Фазлыева Э.А.**Статистическая обработка – **Булгакова А.З., Измайлова Р.А.****Contribution of authors**Text development – **Alfiya Z. Bulgakova**Literature review – **Alfiya Z. Bulgakova, Guzel A. Galieva**Translation into English – **Renata A. Izmailova**Material analysis – **Elza A. Fazlyeva**Statistical processing – **Alfiya Z. Bulgakova, Renata A. Izmailova****Информация об авторах:**

Булгакова Альфия Зуфаровна, врач-эндокринолог, Клиника «Здоровье женщины»; 450078, Россия, Уфа, ул. Кирова, д. 52; e-mail: alfia_bulg@mail.ru
Фазлыева Эльза Ахметовна, к.м.н., главный врач, Клиника «Здоровье женщины»; 450078, Россия, Уфа, ул. Кирова, д. 52; e-mail: ufadoctor@mail.ru
Галиева Гузель Ахметовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-терапевт, Клиника «Здоровье женщины»; 450078, Россия, Уфа, ул. Кирова, д. 52; e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru

Измайлова Рената Азатовна, администратор, Клиника «Здоровье женщины»; 450078, Россия, Уфа, ул. Кирова, д. 52; студентка 6-го курса по специальности «Лечебное дело», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; e-mail: renleila@mail.ru

Information about the authors:

Alfiya Z. Bulgakova, endocrinologist at the Medical center “Women’s Health”, 52, Kirov St., Ufa, 450078, Russia; e-mail: alfia_bulg@mail.ru

Elza A. Fazlyeva, Cand. of Sci. (Med.), Director of the Medical center “Women’s Health”, 52, Kirov St., Ufa, 450078, Russia; e-mail: ufadoctor@mail.ru

Guzel A. Galieva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; internist at the Medical center “Women’s Health”; 52, Kirov St., Ufa, 450078, Russia; e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru

Renata A. Izmailova, administrator at the Medical center “Women’s Health”; 52, Kirov St., Ufa, 450078, Russia; a 6th-year student of the specialty “Medicine” of the Bashkir State Medical University Russia; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; e-mail: renleila@mail.ru

Применение препаратов железа у беременных: версии и контрверсии

И.В. Бахарева, ORCID: 0000-0002-3078-0744, e-mail: iribakhareva@yandex.ru

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

Резюме

Железодефицитные состояния являются одним из наиболее распространенных осложнений беременности во многих странах мира, что требует их своевременной диагностики, профилактики и лечения. В статье изложены современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и диагностике железодефицитных состояний у беременных. Особое внимание удалено регуляции гомеостаза железа и скринингу айрон-статуса во время беременности.

Согласно современным представлениям исходный айрон-статус определяет U-образную кривую риска осложнений беременности и эффекты дополнительного приема железа. С одной стороны, железодефицитные состояния оказывают негативное влияние на развитие осложнений беременности и патологии плода. При выявленной анемии беременных в I триместре связь с неблагоприятными исходами более очевидна, однако это соотношение обычно ослабевает при выявленном снижении гемоглобина во II или III триместре беременности. С другой стороны, в настоящее время выявлено несколько потенциальных механизмов, посредством которых избыточное потребление железа или высокий уровень железа во время беременности могут оказывать неблагоприятное воздействие на исходы беременности и родов.

В статье показана необходимость скрининга айрон-статуса во время беременности и рациональной ферропрофилактики с учетом персонализированного подхода. Даны рекомендации по выбору и применению препаратов железа с учетом клинических рекомендаций и современных данных доказательной медицины. Сделан обзор международных и отечественных источников, посвященных проблематике, обобщен опыт заслуживающих доверия клинических исследований. Рассмотрены вопросы дозирования, биодоступности, безопасности применения во время беременности и лекарственной совместимости препаратов железа.

Ключевые слова: айрон-статус, железодефицитные состояния, железодефицитная анемия, беременность, препараты железа

Для цитирования: Бахарева И.В. Применение препаратов железа у беременных: версии и контрверсии. *Медицинский совет*. 2020;(13):65–74. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-65-74.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Iron supplementation during pregnancy: versions and contraversions

Irina V. Bakhareva, ORCID: 0000-0002-3078-0744, e-mail: iribakhareva@yandex.ru

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

Abstract

Iron deficiency status is one of the most common pregnancy complications in many countries of the world and requires timely diagnosis, prevention and treatment. The article describes the current understanding of etiology, pathogenesis, clinic and diagnosis of clinical manifestations and diagnostics of iron deficiency status during pregnancy. Particular attention is paid to the regulation of iron homeostasis and screening of iron status during pregnancy. According to modern concepts, the initial iron status determines the U-shaped risk curve for pregnancy complications and the effects of iron supplementation. On the one hand, iron deficiency status has a negative impact on the development of pregnancy complications and fetal pathology. When iron deficiency anemia is detected in the first trimester of pregnancy, the association with adverse outcomes is more obvious, but this ratio usually weakens with a detected decrease in hemoglobin in the second or third trimester of pregnancy. On the other hand, several potential mechanisms have now been identified by which excessive iron supplementation or high iron status during pregnancy can have an adverse effect on pregnancy outcomes.

The article shows the need for screening of iron status during pregnancy and rational ferroprophylaxis with a personalized approach. Recommendations for choice and use of iron supplements are provided with due account for clinical guidelines and modern evidence-based data. A review of international and domestic sources devoted to the range of problems is made, experience of credible clinical trials is generalized. The issues of dosage, bioavailability, safety of use during pregnancy and pharmaceutical compatibility of iron supplements are considered.

Keywords: iron status, iron deficiency status, iron deficiency anemia, pregnancy, iron supplementation

For citation: Bakhareva I.V. Iron supplementation during pregnancy: versions and contraversions. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(13):65–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-65-74.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире 40% беременных и 47% детей дошкольного возраста страдают анемией от различных причин, при этом более двух третей анемий вызваны дефицитом железа (ДЖ)¹. Анемия беременных является серьезной проблемой общественного здравоохранения в развивающихся странах, в ряде стран частота анемии беременных достигает 80% [1]. Систематический анализ показателей частоты анемии беременных в 107 странах мира показал, что, несмотря на проводимую политику скрининга и прием препаратов железа, за несколько десятилетий статистические данные изменились незначительно, с 43% в 1995 г. до 38% в 2011 г. [2]. По данным Федеральной службы государственной статистики в РФ за 2017 г., частота анемии беременных в нашей стране составляет 36,9%².

Риск развития латентного ДЖ или железодефицитной анемии (ЖДА) возрастает при физиологических состояниях повышенной кровопотери (женщины репродуктивного возраста) или при увеличении физиологической потребности, особенно во время беременности³. При этом более 90% беременных потребляют с пищей недостаточно железа, что увеличивает вероятность развития ДЖ, ЖДА и сопутствующих заболеваний [3]. Согласно недавним исследованиям G.C. Di Renzo et al. дефицит железа является причиной 75% от общего числа анемий во время беременности [3], что представляет угрозу для здоровья как матери, так и потомства. Исследования показали, что ЖДА коррелирует с повышенным риском младенческой заболеваемости и смертности [3], нарушениями нервно-психического развития, которые затрагивают будущую жизнь ребенка [4], а также с высокой восприимчивостью как беременной, так и новорожденного к инфекции [5]. Манифестный ДЖ ассоциируется с более высоким риском преждевременных родов [6], синдрома задержки роста плода [7].

Для предотвращения неблагоприятных исходов беременности необходим дополнительный прием препаратов железа, входящий в универсальные рекомендации ВОЗ для беременных и маленьких детей от 6 до 23 мес. вследствие высокой распространенности ЖДА, особенно в развивающихся странах^{4,5}.

Однако следует отметить, что частота выявления железодефицитных состояний существенно различается в зависимости от социально-экономического статуса, географического региона и расы [8]. Распространенность латентного ДЖ и ЖДА в развитых странах существенно

ниже, чем в развивающихся. Анализ данных Национального исследования здоровья и питания за 1999–2010 гг. (NHANES), проведенного в США, выявил распространенность ЖДА 2,6% и 2,2% у беременных и маленьких детей (12–23 мес.) соответственно [9]. Распространенность ДЖ составила 16,3% и 15,1% у беременных и детей раннего возраста, причем значительно более высокая распространенность была отмечена среди афроамериканцев, выходцев из Мексики и беременных с низким доходом. В Европе распространенность ЖДА у беременных варьирует от низкого уровня в 3% в Швейцарии до 15% в Бельгии [10]. При этом распространенность ДЖ среди этнических групп и лиц с низким социально-экономическим статусом в развитых странах выше, чем у населения в целом [11].

В последние годы появились доказательства того, что избыточное потребление железа во время беременности столь же вредно, как и его недостаточное потребление, поскольку может сопровождаться развитием гестационного сахарного диабета (ГСД), желудочно-кишечных расстройств и нейродегенеративных заболеваний [12–16]. Избыточное потребление железа ассоциировано с вероятностью развития задержки роста плода, что коррелирует с распространностью неврологических расстройств [12]. Недавние исследования показали, что высокий уровень Hb и ферритина сыворотки (ФС) в крови беременной при чрезмерном потреблении железа ассоциирован с такими неблагоприятными исходами беременности, как гипертензивные нарушения, ГСД, задержка роста плода [13, 14]. Имеются данные, что избыточное потребление матерью препаратов железа на этапе прегравидарной подготовки и в течение I триместра беременности также повышает риск ГСД [16]. Поскольку железо является сильным прооксидантом, его высокий уровень в организме нарушает функцию β-клеток поджелудочной железы и ухудшает метаболизм глюкозы, увеличивая риск инсулинорезистентности. Кроме того, высокий уровень Hb коррелирует с нарушением увеличения объема циркулирующей плазмы, что повышает восприимчивость к инфекции [17].

Таким образом, для улучшения материнских и перинатальных исходов требуется правильная оценка айрон-статуса и адекватное потребление железа с учетом персонализированного подхода.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОМЕОСТАЗЕ ЖЕЛЕЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Физиологическая потребность в железе особенно высока во время беременности, она составляет около 1000–1200 мг железа [10, 13]. Около двух третей этого количества идет на нужды матери, а одна треть – на нужды плода и плаценты [13]. Однако потребность варьируется в зависимости от срока беременности: в I триместре она ниже (0,8 мг/сут), чем до беременности, и значительно выше в III триместре (3,0–7,5 мг/сут) [17]. Это прогрессирующее увеличение отражает динамику активизации кроветворения и роста плода в течение бере-

¹ World Health Organization. World-Wide Prevalence of Anemia 1993–2005: Who Global Database on Anemia. WHO Press; Geneva, Switzerland: 2005. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?sequence=1.

² Федеральная служба государственной статистики (данные: охрана здоровья матери и ребенка). Режим доступа: <https://showdata.gks.ru/finder>.

³ Рекомендации ВОЗ по оказанию дорожной помощи для формирования положительного опыта беременности, 2017. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255150/9789244549919-rus.pdf?jsessionid=ECA555C0F7104A8FC73C8A0EF9D87215?sequence=1>.

⁴ Там же.

⁵ World Health Organization Daily Iron Supplementation in Children 6–23 Months of Age. (2017); Available at: http://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/iron_children/en.

менности [13]. Таким образом, 330–400 мг, требуемые для роста плода, необходимы в основном в III триместре. Некоторая часть общей потребности в железе может быть удовлетворена материнскими резервами железа у женщин с высоким айрон-статусом, и примерно 300 мг этого общего железа перерабатывается и снова становится доступным матери, поскольку ее объем эритроцитов сокращается после родов [18]. Около 750 мг дополнительного железа требуется во время беременности сверх того, что мобилизуется из материнских запасов и затем возвращается у женщин, имеющих достаточный резерв железа. При низком айрон-статусе может потребоваться 1000 мг или более дополнительного железа для удовлетворения материнских и плодовых потребностей в железе во время беременности.

Железо играет ключевую роль в транспорте кислорода эритроцитами, производстве энергии, росте и развитии и выполняет особенно важные функции во время беременности. Железо является критическим кофактором для жизненно важных нейрореакций, в т. ч. синтеза нейромедиаторов, созревания нейроцитов и процесса транспорта электронов, с которыми связан церебральный метаболизм. Было показано, что снижение уровня материнского железа вызывает гипоксию, а гипоксия, в свою очередь, стимулирует секрецию гормонов стресса (таких как норадреналин и кортизол), увеличивающих риск оксидативного стресса в плаценте [19].

Гомеостаз железа – это скординированный процесс, посредством которого ключевые белки регулируют всасывание, транспортировку и хранение железа, чтобы обеспечить его адекватную доступность без избытка. Главным регулятором гомеостаза железа является белок печени гепцидин, модулирующий кишечный и тканевой метаболизм железа. Когда запасы железа и его доступность низкие, уровень гепцидина снижается, в этом случае высвобождается тканевое железо или активно используется железо, усваиваемое в кишечнике. Когда запасы железа и его доступность высокие, гепцидин также повышен, в этом случае высвобождается меньше железа из резервов [20]. Уровень гепцидина повышается при воспалении и инфекции, чтобы уменьшить всасывание железа с целью противоинфекционной защиты, и понижается при гипоксии и эритропоэзе для удовлетворения потребностей в железе [21]. Полиморфизмы генов отдельных ключевых регуляторных белков, взаимодействующих с гепцидином, нарушают этот гомеостаз и приводят к гемохроматозу, характеризующемуся перегрузкой железом и цитотоксичностью [22].

Во время беременности механизмы физиологической адаптации направлены на увеличение всасывания железа [13]. Гомеостаз железа «перезагружается» через подавление гепцидина, хотя все же остается «притупленный» ответ гепцидина на доступность железа, эритропоэз, воспаление и гипоксию [13]. Независимо от айрон-статуса матери или плода, концентрация гепцидина снижается во время беременности до почти неопределенного уровня во второй половине беременности [23]. Возможно, что некий фактор, который во время беременности снижает

регуляторную чувствительность гепцидина до такого низкого уровня, пока не идентифицирован [13].

Эти адаптационные механизмы могут приводить к ограничению первичной защиты против чрезмерного всасывания железа, что важно учитывать при использовании добавок железа, а также обогащенных железом формул у беременных в развитых странах. Система адаптации гомеостаза может повысить риск высокого или избыточного статуса железа в популяциях, в достаточной степени насыщенных железом [20].

Высокореактивная химическая природа молекулы железа, в частности ее окислительно-восстановительный потенциал и взаимодействие с кислородом, лежат в основе как ее основных функций, так и цитотоксического действия [24]. В физиологических концентрациях железо участвует как в транспорте кислорода, так и в производстве энергии благодаря окислительно-восстановительному потенциальному. Однако в избытке железо является прооксидантом и продуцирует гидроксильные радикалы и другие активные формы кислорода (АФК), которые повреждают ДНК, белки, липиды, другие клеточные молекулы и стволовые клетки [24]. Доказана U-образная зависимость между концентрацией железа и показателями здоровья вследствие функциональных нарушений при недостаточности железа и цитотоксического действия при его избыточности.

В дополнение к физиологическим адаптационным механизмам регуляции гомеостаза железа развивающиеся ткани плода поглощают железо дифференцированно [25], при этом потребности кроветворения удовлетворяются раньше, чем потребности критически важных тканей, таких как головной мозг. При достаточном количестве железа это не ограничивает его доступность для всех развивающихся тканей. Однако в условиях ограниченной доступности мозг находится в условиях дефицита железа, что вызывает его необратимое повреждение без нарушения кроветворения и гематологических показателей айрон-статуса [25]. Механизмы таких дифференцированных приоритетов пока до конца не изучены, однако диктуют необходимость оценки айрон-статуса у детей в возрасте 6–23 мес., т. е. в период быстрого развития мозга и высокой потребности мозга в железе.

Таким образом, адаптация гомеостаза железа, по-видимому, происходит физиологически во время беременности и в процессе развития у маленьких детей. Адаптационные механизмы усиливают поглощение железа, но могут ограничивать регулирование обратной связи в ответ на высокий уровень железа. Реакция этих механизмов на дополнительный прием железа в настоящее время хорошо не изучена [12].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЙРОН-СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ

Для правильной оценки айрон-статуса необходимо определять и интегрировать несколько общепринятых показателей, поскольку ни один из них не является достаточно специфичным или чувствительным для самостоятельного использования. Наиболее часто используемые

■ **Таблица 1.** Основные показатели айрон-статуса (адаптировано Taylor C.L., Brannon P.M., 2017) [11]
 ■ **Table 1.** Key indicators of iron-status (adapted from Taylor C.L., Brannon P.M., 2017) [11]

Показатель	Диагностика	Преимущества	Ограничения
Гемоглобин (Hb)	Анемия	Доступный скрининг	Имеет низкую специфичность и чувствительность. Гемодилюция беременных существенно влияет на показатель. На показатель влияет ряд факторов: воспаление, ожирение и др.
Ферритин сыворотки, ФС	Резерв железа	Доступный скрининг	На показатель влияет воспаление
Растворимый рецептор к трансферрину (sTfR)	Неадекватная тканевая доступность. Железодефицитный эритропоэз	Меньше зависит от воспаления	Менее доступен, нет стандартных референсных значений (на этапе разработки)
Соотношение sTfR/ферритин	Общий запас железа в организме (Total body iron stores)	Отражает полный айрон-статус	Требуется два измерения. Меньше зависит от воспаления
Коэффициент насыщения трансферрина	Железодефицитный эритропоэз	Доступный	Варьируется в течение суток и после приема пищи
Эритроцитарный протопорфирин	Железодефицитный эритропоэз		Достоверность нуждается в подтверждении
Гепсидин	Определяет потребность в железе и его расход	Относительно чувствительный	Экспериментальный, на этапе разработки. Вероятно, меньше зависит от воспаления

показатели и оценка их диагностических возможностей представлены в табл. 1.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям для своевременной диагностики и профилактики железодефицитных состояний (ЖДС) выделяют три стадии ДЖ: предлатентный (ПДЖ), латентный (ЛДЖ) и манифестный дефицит железа (МДЖ), или ЖДА. Основные диагностические критерии ЖДС представлены в табл. 2 [26].

Манифестный ДЖ, или ЖДА, в зависимости от уровня Hb подразделяется на анемию тяжелой, средней и легкой степени. При анемии легкой степени концентрация гемоглобина ниже 110 г/л (для беременных) / 100 г/л (для родильниц), но более 90 г/л; при средней степени

содержание гемоглобина менее 89 г/л, но более 70 г/л; при тяжелой степени концентрация гемоглобина менее 70 г/л [26].

Уникальными для беременности являются физиологические изменения, обусловленные увеличением объема плазмы (гемодилюцией) и хроническим воспалительным ответом. В проекте Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutrition Determinants of Anemia (BRINDA) сообщалось об алгоритмах линейной регрессии для корректировки ферритина сыворотки при остром (C-реактивный белок) и хроническом воспалении (alpha1-acid glycoprotein), что увеличило распространенность ДЖ у американских женщин репродуктивного возраста на 7 про-

■ **Таблица 2.** Диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных
 ■ **Table 2.** Diagnostic criteria for iron deficiency in pregnant women

Показатель	Железодефицитные состояния	ПДЖ	ЛДЖ	МДЖ легкой степени	
				МДЖ у беременных без хронического воспаления	МДЖ у беременных с хроническим воспалением
Клинические признаки анемического и сидеропенического синдрома		Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Наличие заболеваний, сопровождающихся воспалением		Нет или есть	Нет или есть	Нет	Есть
Морфологические изменения RBC (гипохромия, анизохромия, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз)		Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Изменение эритроцитарных индексов: MCV <80 фл.; MCH <27 пг; MCHC <30 г/дл; RDW >14,5%		Нет	Нет	Есть	Есть или нет
Гемоглобин (Hb), г/л	122–126	110–120		90–110	90–110
Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/\text{л}$	3,9–4,2	3,7–3,85		3,3–3,7	3,3–3,7
Гематокрит (Ht), %	37,5–40	35–37		30,5–35	30,5–35
Ферритин сыворотки (ФС), мкг/л	30–50	20–30		<20	>20
Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ), %	≥16	≥16		<16	1-я стадия ≥ 16, 2-я стадия < 16
Железо сыворотки (СЖ), мкмоль/л	≥13	≥13		<12,5	1-я стадия ≥ 13, 2-я стадия < 12,5

центных пунктов [27]. Не доказана корреляция уровня гепцидина и признаков воспаления при нормальной беременности [13], однако эта взаимосвязь не исключается при инфекционных осложнениях гестации.

Референсные значения, полученные несколько десятилетий назад, учитывают гемодилюцию вследствие увеличения объема циркулирующей плазмы, но современные беременные старше, имеют более высокую частоту ожирения, гестационного диабета, гипертензивных нарушений. Показатели дефицита ФС у беременных оцениваются так же, как и у женщин репродуктивного возраста, варьируя от <10 до <20 мкг/л в зависимости от клинической лаборатории, т. е. не учитывают гемодилюцию или физиологические изменения ФС в течение беременности, подтвержденного у беременных с высоким айрон-статусом [28–30].

Целевая группа профилактических служб США (USPSTF) отметила неопределенность данных о том, отражают ли изменения гематологических показателей у беременных «значимые улучшения в исходах здоровья» за пределами гематологического контроля анемии [31]. Взаимосвязь общих показателей железа со значимыми негематологическими исходами важна для разработки научно обоснованных клинических рекомендаций с целью обеспечения адекватного статуса железа в разных популяциях, с учетом персонализированного подхода [29].

U-ОБРАЗНЫЙ РИСК ДЛЯ СТАТУСА ЖЕЛЕЗА: ОСЛОЖНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Левая сторона U-образной кривой риска: низкий статус железа

Большинство исследований и программ здравоохранения сосредоточено главным образом на повышенном риске материнских и перинатальных осложнений при низкой доступности железа из-за высокой глобальной распространенности анемии беременных.

ЖДА беременных ассоциирована с увеличением частоты преждевременных родов, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода (СЗРП), преждевременной отслойки плаценты [32, 33]. Показано, что ДЖ у матери сопровождается снижением уровня железа в пуповинной крови [34] и оказывает влияние на когнитивное развитие ребенка [35]. Беременные с низким уровнем ФС находятся в группе риска рождения детей с СЗРП, распространенным в развивающихся странах и семьях с низким социально-экономическим статусом [36]. Однако показано, что эта корреляция является сильной с низкой концентрацией гемоглобина в I триместре, но не во II или III триместрах [16]. Более высокий статус железа на ранних сроках беременности ассоциирован с лучшими исходами родов (в трех когортах в Гане, Малави и Бангладеш), тогда как на более поздних сроках беременности такой ассоциации не выявлено [16]. Повышенный риск СЗРП ассоциирован не с легкой, а с умеренной или тяжелой анемией [37] или уровнем Нb <90 г/л для СЗРП и преждевременных родов [38]. Таким образом, имеющи-

ся в настоящее время данные свидетельствуют о повышенном риске неблагоприятных исходов для матери и плода при анемии и низком уровне железа преимущественно на ранних сроках беременности.

Важной оценкой риска низкого статуса железа является улучшение исходов при приеме препаратов железа беременными с ДЖ или ЖДА. Метаанализ, проведенный как в развитых, так и в развивающихся странах, показал улучшение массы тела при рождении в линейной зависимости дозы – ответ и концентрации материнского Нb в III триместре беременности при ежедневном применении добавок железа в странах с высоким, средним и низким уровнем дохода [7].

Правая сторона U-образной кривой риска: высокий айрон-статус

Однако при U-образном риске, типичном для основных питательных веществ, риск неблагоприятных исходов у беременных и новорожденных возрастает не только при низкой доступности железа, но и при избыточной доступности [16, 38]. Новые данные об адаптации гомеостаза железа к гестации и широкое распространение рутинных добавок железосодержащих препаратов беременным в развитых странах лежат в основе этой проблемы. Существует несколько механизмов, с помощью которых избыточное потребление железа или высокий уровень железа во время беременности могут оказывать неблагоприятное воздействие на исходы родов. Хотя всасывание железа обычно тщательно регулируется на основе айрон-статуса, во время беременности значительное количество железа усваивается даже при отсутствии дефицита, вследствие подавления при беременности материнского гепцидина – белка, регулирующего его всасывание [39]. Даже у женщин с избытком железа при дополнительном пренатальном приеме железа концентрация гемоглобина может увеличиваться, что приводит к нарушению реологических свойств крови и нарушению плацентарного кровотока. Избыточное потребление железа также способствует окислительному стрессу через постпрандиальное увеличение циркулирующего, не связанного с трансферрином железа, что может привести к перекисному окислению липидов и повреждению ДНК клеток плаценты [16]. Было показано, что при преэклампсии уровень СЖ и ФС повышается, при этом понижено содержание в крови цинка, кальция и селена [40]. Кроме того, перегрузка железом ухудшает системный ответ на воспаление и инфекцию [41], что также может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами родов [42]. Существует также потенциальная возможность изменения кишечной микробиоты под влиянием избытка железа [43].

Предварительные данные также связывают чрезмерный прием добавок или высокий статус железа с развитием ГСД в наблюдательных исследованиях «случай – контроль», проспективных когортных исследованиях и ограниченных РКИ [14]. ГСД ассоциируется с воспалением, что делает необходимым оценку признаков острого и хронического воспаления при анализе связи высокого

статуса железа с ГСД. В качестве возможных причин рассматриваются воздействие активных форм кислорода (АФК) и повреждение β -клеток поджелудочной железы, приводящее к диабету [14]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения связи высокого статуса железа и приема железосодержащих добавок беременными с риском развития ГСД.

Таким образом, высокий статус железа во время беременности также ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов для матери и плода, что требует рационального подхода к рутинной ферропрофилактике у беременных.

ПОЛИТИКА СКРИНИНГА И ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ГРУППАХ РИСКА

В настоящее время ВОЗ рекомендует ежедневный дополнительный прием 30–60 мг элементарного железа (плюс 400 мкг фолиевой кислоты) в течение всей беременности, а в тех случаях, когда анемия беременных является серьезной проблемой здравоохранения (распространенность 40% или выше), суточная доза должна составлять 60 мг⁶. Эти рекомендации были основаны на Кохрейновском обзоре, опубликованном в 2012 г., в котором были представлены данные по снижению частоты осложнений у пациенток, получающих дополнительное железо во время беременности: уменьшение риска рождения детей с СЗРП (ОР: 0,81; 95% ДИ: 0,68–0,97; 11 исследований), частоты анемии при доношенной беременности (ОР: 0,30; 95% ДИ: 0,19–0,46; 14 исследований), а также латентного ДЖ у беременной (ОР: 0,43; 95% ДИ: 0,27–0,66; 7 исследований) [44]. В обзоре также сообщалось о возможности побочных эффектов ферропрофилактики (ОР: 2,36; 95% ДИ: 0,96–5,82; 11 исследований) и высокой концентрации гемоглобина (>130 мг/л) во II и III триместрах беременности (ОР: 2,26; 95% ДИ: 1,40–3,66; 10 исследований). В 2015 г. Кохрейновский обзор был обновлен, при этом снижение риска СЗРП стало погранично значимым (ОР: 0,84; 95% ДИ: 0,69–1,03; 11 исследований), а существенного влияния на другие исходы родов не было выявлено [45]. Авторы обзора 2015 г. пришли к выводу, что прием добавок железа снижает риск развития материнской анемии и ДЖ во время беременности, но положительное влияние на другие исходы беременности и родов менее очевидно. В Кохрейновский обзор 2017 г. была включена 137 791 беременная (17 исследований), получавшие только железо (с фолиевой кислотой / без фолиевой кислоты) или железо с фолиевой кислотой в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) для беременных [46]. При назначении ВМК с железом и другими микронутриентами была ниже частота СЗРП (low birthweight – LBW) (ОР 0,88; 95% ДИ 0,85–0,91) и рождения конституционально маловесных детей (small-for-gestational age – SGA) (ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,98), по сравнению с изолированным назначением препаратов

железа (с фолиевой кислотой / без фолиевой кислоты). Однако другие исходы беременности при назначении ВМК достоверно не отличались. Кохрейновский обзор 2017 г. показал, что назначение железа в составе ВМК для беременных по сравнению с назначением железа или железа/фолиатов целесообразно в популяциях с низким и средним социально-экономическим уровнем [46].

Рекомендации по дополнительному приему железа при беременности в развитых странах различаются: так, австралийские органы здравоохранения не рекомендуют никаких добавок беременным, Центр по контролю заболеваний США и Американская академия педиатрии, Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания – только универсальные добавки для беременных и грудных детей в возрасте 4 мес. и старше. Другие авторитетные группы в Европе, Великобритании и Новой Зеландии рекомендуют проводить скрининг беременных и принимать добавки в том случае, если они находятся в группе риска или имеют признаки ДЖ (табл. 3). Целевая группа по профилактическим службам США

● **Таблица 3.** Рекомендации по скринингу айрон-статуса и ферропрофилактике у беременных в США, Европе, Австралии, Новой Зеландии и мире (ВОЗ) (адаптировано Brannon P.M., Taylor C.L., 2017) [16]

● **Table 3.** Guidelines for screening for iron status and iron prophylaxis in pregnant women in the United States, Europe, Australia, New Zealand and the world (WHO) (adapted from Brannon P.M., Taylor C.L., 2017) [16]

Источник	Ферропрофилактика у беременных
США	
UpToDate	15–30 мг/сут
American College of Gynecology	При выявлении ЖДА
Centers for Disease Control	Универсальный дополнительный прием 30 мг/сут
Европа	
European Food Safety Authority	В группах риска
European Society Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition	Нет доказательств, что прием препаратов железа европейскими женщинами улучшает айрон-статус их детей
Великобритания	
Committee for Standards in Haematology	Дополнительный прием при уровне ФС <30 мкг/л
Австралия	
Department of Health	Нет рутинной профилактики
Новая Зеландия	
National Women's Health	Скрининг ФС и Нб в сроке 26–28 нед.; при ДЖ назначение низкой дозы – 65 мг железа/сут; при ЖДА – высокой дозы – 130 мг железа/сут
Мир	
ВОЗ	Универсальный дополнительный прием 30–60 мг железа/сут

⁶ WHO Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva (Switzerland): WHO; 2012. Available at: https://www.who.int/elena/titles/guidance_summaries/daily_iron_pregnancy/en/

(USPSTF) сделала вывод о недостаточности доказательств «за или против» всеобщего скрининга и рутинной профилактики путем назначения препаратов железа беременным в развитых странах и подчеркнула необходимость проведения дальнейших исследований для обоснования практических решений по обеспечению адекватного айрон-статуса у беременных [47].

Важное место в профилактике ДЖ и ЖДА при беременности занимает прегравидарная подготовка. Согласно Протоколу МАРС по прегравидарной подготовке женщинам из группы риска с нормальными показателями клинического анализа крови и айрон-статуса показано: обеспечение адекватного интергенетического интервала (2–4 года); регуляция менструального цикла (снижение патологической кровопотери) с применением гормональных контрацептивов; лечение острых и компенсация хронических заболеваний ЖКТ; рациональное питание (с обязательным включением в рацион животного белка); профилактическое назначение препаратов железа в дозе не менее 60 мг в неделю в интермиттирующем режиме: 3 мес. прием – 3 мес. перерыв; в преконцепционный период может быть показана дотация железа в дозе 60 мг в неделю [48].

Методами лечения ЖДА являются ферротерапия (пероральная и парентеральная), назначение эритропоэзтимулирующих препаратов в сочетании с ферротерапией и гемотрансфузии. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям при латентном ДЖ рекомендуется 50–100 мг элементарного железа в сутки, при анемии легкой степени – 100–120 мг железа в сутки, анемии средней степени – 150 мг, тяжелой степени – 200 мг элементарного железа в сутки. «Золотым стандартом» патогенетического лечения при ЖДА легкой степени у беременных и родильниц является пероральное применение препаратов железа. Пероральные препараты железа являются препаратами выбора при легкой анемии беременности, а при средней и тяжелой анемии – до 14 нед. (противопоказано внутривенное железо). Показано, что при пероральном приеме всасывается только до 28% железа, однако прием препаратов железа 2–3 раза в сутки приводит к резкому увеличению гепцидина, что снижает биодоступность железа и не дает преимуществ перед однократным употреблением препарата железа в течение суток [49].

При пероральном приеме препаратов железа наибольшая эффективность терапии наблюдается в 1-й мес. лечения, что позволяет решить вопрос о дальнейшей тактике лечения. Терапия считается эффективной, если прирост гемоглобина составляет 10 г/л в 1-й мес. лечения и выше. При отсутствии клинического эффекта рекомендуется переходить на внутривенные препараты (разрешены после 14 нед. беременности) [27, 50]. При достижении клинического эффекта, т. е. коррекции анемии, пероральную ферротерапию следует продолжать в течение 2–3 мес. для восполнения депо железа, затем в течение 6 нед. после родов [51]. У здоровых беременных без ЖДА альтернативой ежедневному приему препаратов железа в качестве метода ферропрофилактики во II–III триместрах

страх может служить интермиттирующий (2–3 раза в неделю) режим приема [51].

Препараты железа для лечения ЖДА подразделяются на ионные солевые, преимущественно препараты железа (II) и препараты железа (III). Всасывание железа в клетках слизистой оболочки тонкого кишечника в основном происходит в двухвалентной форме, т. к. апоферритин в энтецитах может связываться только с ионами Fe²⁺. Препараты на основе различных солей железа (II) (сульфата, фумарата, глюконата, сукцината, глутамата, лактата и т. п.) обладают большей биодоступностью и являются препаратами стартовой терапии.

ЖЕЛЕЗА (II) СУЛЬФАТ + АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Для профилактики ДЖ, лечения латентного ДЖ и ЖДА беременных может быть рекомендован препарат Сорбифер Дурулес – железа (II) сульфат с аскорбиновой кислотой. Препарат выпускается в форме таблеток, содержащих 320 мг железа (II) сульфата (в пересчете на элементарное железо – 100 мг) и аскорбиновую кислоту – 60 мг⁷. Сульфат железа имеет ряд преимуществ перед другими препаратами на основе различных солей железа (II): он мало растворим в воде, однако хорошо растворяется в разбавленных растворах кислот, таких как желудочный сок, поэтому после растворения непосредственно в желудке обладает высокой биодоступностью; сульфат железа стабилен, не имеет характерного железного привкуса, не связывается с белками в верхних отделах ЖКТ. Технология «Дурулес» обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества (ионов железа), равномерное поступление лекарственного препарата, поэтому абсорбция железа происходит в месте физиологического всасывания – 12-перстной кишке и тощем кишечнике в течение 4 ч, что снижает раздражающее действие препарата на слизистую ЖКТ, уменьшает диспепсические и другие нежелательные явления.

Дозировка Сорбифер Дурулес позволяет подбирать индивидуальную схему лечения в зависимости от уровня ферритина, железа и гемоглобина в сыворотке крови беременных. Для профилактики ДЖ и лечения латентного ДЖ необходимо назначение 1–2 таблеток перорально в сутки. При необходимости больным с ЖДА дозу можно повысить до 3–4 таблеток в день за 2 приема (утром и вечером) в течение 3–4 мес. (до восполнения депо железа в организме). Лечение следует продолжать до достижения оптимального уровня гемоглобина. Для дальнейшего пополнения депо может потребоваться продолжение приема препарата еще в течение 2 мес.

Нами была доказана эффективность и безопасность железа (II) сульфата в профилактике анемии, лечении латентного ДЖ и ЖДА беременных в проспективном исследовании, проведенном во II–III триместрах беременности [52]. Профилактическое назначение препара-

⁷ Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2962.htm.

тат Сорбифер Дурулес – железа (II) сульфата в дозе 320 мг (1 таблетка, 100 мг элементарного железа) здоровым беременным во II–III триместрах предупреждает развитие латентного ДЖ и ЖДА, не сопровождается нежелательными явлениями и хорошо переносится пациентками. Включение аскорбиновой кислоты 60 мг в состав Сорбифер Дурулес способствует усилиению гемопоэза, утилизации и всасыванию железа, что необходимо в комплексном лечении железодефицитных состояний. При выявлении латентного ДЖ в I триместре рекомендуется назначение препарата Сорбифер Дурулес (1 таблетка в сутки, 100 мг элементарного железа) для предупреждения развития ЖДА и ассоциированных осложнений беременности. Высокая терапевтическая эффективность препарата Сорбифер Дурулес и его хорошая переносимость при отсутствии нежелательных явлений позволяют рекомендовать его как препарат выбора для профилактики анемии, лечения латентного ДЖ и ЖДА при беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературы подтверждает убедительные доказательства U-образной кривой риска неблагоприятных исходов родов в зависимости от уровня материнского гемоглобина. При выявленной анемии беременных в I триместре связь с неблагоприятными исходами более очевидна, однако это соотношение обычно ослабевает при выявленном снижении гемогло-

бина во II или III триместре беременности. Эффект дополнительного приема железа во время беременности зависит от исходного айрон-статуса, при этом выявлено несколько потенциальных механизмов, посредством которых избыточное потребление железа или высокий уровень железа во время беременности могут оказывать неблагоприятное воздействие на исходы родов, включая окислительный стресс, повышенную вязкость крови, нарушение системного ответа на воспаление и инфекцию, а также изменения материнской микробиоты. Связь между высоким уровнем гемоглобина и неблагоприятными исходами родов существует во всех трех триместрах беременности, однако данные неоднозначны и требуют дальнейших исследований.

Таким образом, в статье представлены современные данные литературы по политике скрининга и дополнительного приема препаратов железа при беременности, показана необходимость скрининга айрон-статуса и рациональной ферропрофилактики с учетом персонализированного подхода. Профилактическое назначение препарата Сорбифер Дурулес (1 таблетка = 100 мг элементарного железа) здоровым беременным во II–III триместрах предупреждает развитие латентного ДЖ и ЖДА, а своевременное лечение латентного ДЖ препаратом Сорбифер Дурулес позволяет предупредить развитие ЖДА и ассоциированных осложнений беременности. 

Поступила / Received 29.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2020

Принята в печать / Accepted 03.09.2020

Список литературы

1. Sun D, McLeod A, Gandhi S, Malinowski A.K., Shehata N. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(12):730–737. doi: 10.1097/OGX.00000000000000510.
2. Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M., Paciorek C.J., Flaxman S.R., Branca F. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health.* 2013;1(1):e16–e25. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
3. Di Renzo G.C., Spano F., Giardina I., Brillo E., Clerici G., Roura L.C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2015;11(6):891–900. doi: 10.2217/whe.15.35.
4. Radlowski E.C., Johnson R.W. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:585. doi: 10.3389/fnhum.2013.00585.
5. Hassan T.H., Badr M.A., Karam N.A., Zkaria M., El Saadany H.F., Abdel Rahman D.M. et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(47):e5395. doi: 10.1097/MD.00000000000005395.
6. Brabin B., Gies S., Roberts S.A., Diallo S., Lombo O.M., Kazienga A. et al. Excess risk of preterm birth with periconceptional iron supplementation in a malaria endemic area: analysis of secondary data on birth outcomes in a double blind randomized controlled safety trial in Burkina Faso. *Malar J.* 2019;18(1):161. doi: 10.1186/s12936-019-2797-8.
7. Haider B.A., Olofin I., Wang M., Spiegelman D., Ezzati M., Fawzi W.W. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2013;346:f3443. doi: 10.1136/bmj.f3443.
8. Goonewardene M., Shehata M., Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):3–24. doi: 10.1016/j.bppobgyn.2011.10.010.
9. Gupta P.M., Hamner H.C., Suchdev P.S., Flores-Ayala R., Mei Z. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1640S–1646S. doi: 10.3945/ajcn.117.155978.
10. Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1655S–1662S. doi: 10.3945/ajcn.117.156000.
11. Taylor C.L., Brannon P.M. Introduction to workshop on iron screening and supplementation in iron-replete pregnant women and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1547–1554S. doi: 10.3945/ajcn.117.155747.
12. Brannon P.M., Taylor C.L. Iron supplementation during pregnancy and infancy: Uncertainties and implications for research and policy. *Nutrients.* 2017;9(12):1327. doi: 10.3390/nu9121327.
13. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1567S–1574S. doi: 10.3945/ajcn.117.155812.
14. Zhang C., Rawal S. Dietary iron intake, iron status and gestational diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1672S–1680S. doi: 10.3945/ajcn.117.156034.
15. Qiu C., Zhang C., Gelaye B., Enquobahrie D.A., Frederick I.O., Williams M.A. Gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary heme iron and nonheme iron intake. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1564–1569. doi: 10.2337/dc11-0135.
16. Dewey K.G., Oaks B.M. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1694S–1702S. doi: 10.3945/ajcn.117.156075.
17. Hajianfar H., Abbasi K., Azadbaht L., Esmaeilzadeh A., Mollaghasemi N., Arab A. The Association between Maternal Dietary Iron Intake during the First Trimester of Pregnancy with Pregnancy Outcomes and Pregnancy-Related Complications. *Clin Nutr Res.* 2020;9(1):52–62. doi: 10.7762/cnr.2020.9.1.52.
18. Vricella L.K. Emerging understanding and measurement of plasma volume expansion in pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1620S–1625S. doi: 10.3945/ajcn.117.155903.
19. Allen L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1280S–1284S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1280s.
20. Anderson G.J., Frazer D.M. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1559S–1566S. doi: 10.3945/ajcn.117.155804.
21. Ross A.C. Impact of chronic and acute inflammation on extra- and intracellular iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1581S–1587S. doi: 10.3945/ajcn.117.155838.
22. Gordeuk V.R., Brannon P.M. Ethnic and genetic factors of iron status in women of reproductive age. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1594S–1599S. doi: 10.3945/ajcn.117.155853.

23. Rehu M., Punnonen K., Ostland V., Heinonen S., Westerman M., Pulkki K., Sankilampi U. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. *Eur J Haematol.* 2010;85(4):345–352. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01479.x.
24. Wessling-Resnick M. Excess iron: considerations related to development and early growth. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1600S–1605S. doi: 10.3945/ajcn.117.155879.
25. Georgieff M.K. Iron assessment to protect the developing brain. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1588S–1593S. doi: 10.3945/ajcn.117.155846.
26. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц: федеральные клинические рекомендации. М.; 2013. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/008_2013.pdf.
27. Mei Z., Namaste S.M., Serdula M., Suchdev P.S., Rohner F., Flores-Ayala R. et al. Adjusting total body iron for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 1):383S–389S. doi: 10.3945/ajcn.116.142307.
28. Hoofnagle A.N. Harmonization of blood-based indicators of iron status: making the hard work matter. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1615S–1619S. doi: 0.3945/ajcn.117.155895.
29. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., De La Salle B., Wood E.M., Pasricha S.R. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1634S–1639S. doi: 10.3945/ajcn.117.155960.
30. Pfeiffer C.M., Looker A.C. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1606S–1614S. doi: 10.3945/ajcn.117.155887.
31. Kemper A.R., Fan T., Grossman D.C., Phipps M.G. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1555S–1558S. doi: 10.3945/ajcn.117.155788.
32. 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.* 2017;1–131. doi: 10.1080/14767058.2017.14114.
33. Breymann C., Honegger C., Hösti I., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(6):1229–1234. doi: 10.1007/s00404-017-4526-2.
34. De Sá S.A., Willner E., Duraes Pereira T.A., de Souza V.R., Teles Boaventura G., Blondet de Azeredo V. Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn. *Nutr Hosp.* 2015;32(5):2071–2079. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9186.
35. Geng F., Mai X., Zhan J., Xu L., Zhao Z., Georgieff M. et al. Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age. *J Pediatr.* 2015;167(6):1226–1232. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.035.
36. Maged Fakher D., Abd Alhakam F.A., Fouad W. Maternal serum ferritin in relation to birth weight. *AAMJ.* 2015;13(1 Suppl. 2):174–179. Available at: <http://www.aamj.eg.net/journals/pdf/2847.pdf>.
37. Kozuki N., Lee A.C., Katz J.; Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr.* 2012;142(2):358–362. doi: 10.3945/jn.111.149237.
38. Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol.* 2015;52(4):339–347. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.003.
39. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients.* 2014;6(8):3062–3083. doi: 10.3390/nu6083062.
40. Kim J., Kim Y.J., Lee R., Moon J.H., Jo I. Serum levels of zinc, calcium, and iron are associated with the risk of preeclampsia in pregnant women. *Nutr Res.* 2012;32(10):764–769. doi: 10.1016/j.nutres.2012.09.007.
41. Drakesmith H., Prentice A.M. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science.* 2012;338(6108):768–772. doi: 10.1126/science.1224577.
42. Wei S.Q., Fraser W., Luo Z.C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):393–340. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e6dbc0.
43. Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D., Chassard C., Holding P., Dostal A. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut.* 2015;64(5):731–742. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
44. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub4.
45. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., García-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
46. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
47. Siu A.L.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Iron Deficiency Anemia and Iron Supplementation in Pregnant Women to Improve Maternal Health and Birth Outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2015;163(7):529–536. doi: 10.7326/M15-1707
48. Радзинский В.Е., Бадалова Л.А., Брюхина Е.В., Виноградова О.П., Волков В.Г., Газазян М.Г. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 80 с. Режим доступа: <http://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregravidarnaia-podgotovka.compressed.pdf>.
49. Moretti D., Goede J.S., Zeder C., Jiskra M., Chatzinakou V., Tjalsma H. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126(17):1981–1989. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223.
50. Okam M.M., Koch T.A., Tran M.H. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica.* 2016;101(1):e6–e7. doi: 10.3324/haematol.2015.129114.
51. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Gomez Malave H., Flores-Urrutia M.C., Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):CD009997. doi: 10.1002/14651858.CD009997.pub2.
52. Бахарева И.В. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):219–224. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Profilaktika_i_lechenie_ghelezo-deficitnyh_sostoyaniy_u_beremennyh.

References

1. Sun D., McLeod A., Gandhi S., Malinowski A.K., Shehata N. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(12):730–737. doi: 10.1097/OGX.0000000000000510.
2. Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M., Paciorek C.J., Flaxman S.R., Branca F. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health.* 2013;1(1):e16–e25. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
3. Di Renzo G.C., Spano F., Giardina I., Brillo E., Clerici G., Roura L.C. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2015;11(6):891–900. doi: 10.2217/whe.15.35.
4. Radlowski E.C., Johnson R.W. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:585. doi: 10.3389/fnhum.2013.00585.
5. Hassan T.H., Badr M.A., Karam N.A., Zkaria M., El Saadany H.F., Abdel Rahman D.M. et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(47):e5395. doi: 10.1097/MD.00000000000005395.
6. Brabin B., Gies S., Roberts S.A., Diallo S., Lompo O.M., Kazienga A. et al. Excess risk of preterm birth with periconceptional iron supplementation in a malaria endemic area: analysis of secondary data on birth outcomes in a double blind randomized controlled safety trial in Burkina Faso. *Malar J.* 2019;18(1):161. doi: 10.1186/s12936-019-2797-8.
7. Haider B.A., Olofin I., Wang M., Spiegelman D., Ezzati M., Fawzi W.W. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2013;346:f3443. doi: 10.1136/bmj.f3443.
8. Goonewardene M., Shehata M., Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):3–24. doi: 10.1016/j.bprbgyn.2011.10.010.
9. Gupta P.M., Hamner H.C., Suchdev P.S., Flores-Ayala R., Mei Z. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1640S–1646S. doi: 10.3945/ajcn.117.155978.
10. Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1655S–1662S. doi: 10.3945/ajcn.117.156000.
11. Taylor C.L., Brannon P.M. Introduction to workshop on iron screening and supplementation in iron-replete pregnant women and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1547–1554S. doi: 10.3945/ajcn.117.155747.
12. Brannon P.M., Taylor C.L. Iron supplementation during pregnancy and infancy: Uncertainties and implications for research and policy. *Nutrients.* 2017;9(12):1327. doi: 10.3390/nu9121327.
13. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1567S–1574S. doi: 10.3945/ajcn.117.155812.
14. Zhang C., Rawal S. Dietary iron intake, iron status and gestational diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1672S–1680S. doi: 10.3945/ajcn.117.156034.
15. Qiu C., Zhang C., Gelaye B., Enquobahrie D.A., Frederick I.O., Williams M.A. Gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary heme iron

- and nonheme iron intake. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1564–1569. doi: 10.2337/dc11-0135.
16. Dewey K.G., Oaks B.M. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1694S–1702S. doi: 10.3945/ajcn.117.156075.
 17. Hajianfar H., Abbasi K., Azadbakht L., Esmaeilzadeh A., Mollaghasemi N., Arab A. The Association between Maternal Dietary Iron Intake during the First Trimester of Pregnancy with Pregnancy Outcomes and Pregnancy-Related Complications. *Clin Nutr Res*. 2020;9(1):52–62. doi: 10.7762/cnr.2020.9.1.52.
 18. Vricella L.K. Emerging understanding and measurement of plasma volume expansion in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1620S–1625S. doi: 10.3945/ajcn.117.155903.
 19. Allen L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1280S–1284S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1280S.
 20. Anderson G.J., Frazer D.M. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1559S–1566S. doi: 10.3945/ajcn.117.155804.
 21. Ross A.C. Impact of chronic and acute inflammation on extra- and intracellular iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1581S–1587S. doi: 10.3945/ajcn.117.155838.
 22. Gordeuk V.R., Brannon P.M. Ethnic and genetic factors of iron status in women of reproductive age. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1594S–1595S. doi: 10.3945/ajcn.117.155853.
 23. Rehu M., Punnonen K., Ostland V., Heinonen S., Westerman M., Pulkki K., Sankilampi U. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. *Eur J Haematol*. 2010;85(4):345–352. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01479.x.
 24. Wessling-Rosenk M. Excess iron: considerations related to development and early growth. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1600S–1605S. doi: 10.3945/ajcn.117.155879.
 25. Georgieff M.K. Iron assessment to protect the developing brain. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1588S–1593S. doi: 10.3945/ajcn.117.155846.
 26. Konovodova E.N., Burlev V.A., Serov V.N., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. *Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant women and postpartum women: federal clinical guidelines*. Moscow; 2013. (In Russ.) Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/008_2013.pdf.
 27. Mei Z., Namaste S.M., Serdula M., Suchdev P.S., Rohner F., Flores-Ayala R. et al. Adjusting total body iron for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 1):383S–389S. doi: 10.3945/ajcn.116.142307.
 28. Hoofnagle A.N. Harmonization of blood-based indicators of iron status: making the hard work matter. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1615S–1619S. doi: 10.3945/ajcn.117.155895.
 29. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., De La Salle B., Wood E.M., Pasricha S.R. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1634S–1639S. doi: 10.3945/ajcn.117.155960.
 30. Pfeiffer C.M., Looker A.C. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1606S–1614S. doi: 10.3945/ajcn.117.155887.
 31. Kemper A.R., Fan T., Grossman D.C., Phipps M.G. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1555S–1558S. doi: 10.3945/ajcn.117.155788.
 32. 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*. 2017;1:1–131. doi: 10.1080/14767058.2017.14114.
 33. Breymann C., Honegger C., Hösl I., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(6):1229–1234. doi: 10.1007/s00404-017-4526-2.
 34. De Sá S.A., Willner E., Duraes Pereira T.A., de Souza V.R., Teles Boaventura G., Blondet de Azeredo V. Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):2071–2079. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9186.
 35. Geng F., Mai X., Zhan J., Xu L., Zhao Z., Georgieff M. et al. Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age. *J Pediatr*. 2015;167(6):1226–1232. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.035.
 36. Maged Fakher D., Abd Alhakam F.A., Fouad W. Maternal serum ferritin in relation to birth weight. *AAMJ*. 2015;13(1 Suppl. 2):174–179. Available at: <http://www.aamj.eg.net/journals/pdf/2847.pdf>.
 37. Kozuki N., Lee A.C., Katz J.; Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*. 2012;142(2):358–362. doi: 10.3945/jn.111.149237.
 38. Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2015;52(4):339–347. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.003.
 39. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014;6(8):3062–3083. doi: 10.3390/nu0803062.
 40. Kim J., Kim Y.J., Lee R., Moon J.H., Jo I. Serum levels of zinc, calcium, and iron are associated with the risk of preeclampsia in pregnant women. *Nutr Res*. 2012;32(10):764–769. doi: 10.1016/j.nutres.2012.09.007.
 41. Drakesmith H., Prentice A.M. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science*. 2012;338(6108):768–772. doi: 10.1126/science.1224577.
 42. Wei S.Q., Fraser W., Luo Z.C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):393–340. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e6dbc0.
 43. Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D., Chassard C., Holding P., Dostal A. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64(5):731–742. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
 44. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub4.
 45. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., García-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
 46. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
 47. Siu A.L.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Iron Deficiency Anemia and Iron Supplementation in Pregnant Women to Improve Maternal Health and Birth Outcomes: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):529–536. doi: 10.7326/M15-1707
 48. Radzinskii V.E., Badalova L.A., Bryukhina E.V., Vinogradova O.P., Volkov V.G., Gazazyan M.G. et al. *Pregavid preparation: clinical protocol*. Moscow: Editorial Board of StatusPræsens Journal; 2016. 80 p. (In Russ.) Available at: <http://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregavidarnaja-podgotovka.compressed.pdf>.
 49. Moretti D., Goede J.S., Zeder C., Jiskra M., Chatzinakou V., Tjalsma H. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981–1989. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223.
 50. Okam M.M., Koch T.A., Tran M.H. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica*. 2016;101(1):e6–e7. doi: 10.3324/haematol.2015.129114.
 51. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Gomez Malave H., Flores-Urrutia M.C., Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD009997. doi: 10.1002/14651858.CD009997.pub2.
 52. Bakhareva I.V. Prevention and treatment of iron deficiency in pregnancy. *RMZh. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(3):219–224. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Profilaktika_i_lechenie_ghelezodeficitnyh_sostoyaniy_u_bere-mennyh.

Информация об авторе:

Бахарева Ирина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: iribakhareva@yandex.ru

Information about the author:

Irina V. Bakhareva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: iribakhareva@yandex.ru

Менопауза: вверх по лестнице, ведущей вниз

С.А. Гаспарян¹, ORCID: 0000-0001-8284-8117, e-mail: prof-gasp55@yandex.ru

И.А. Василенко^{2,3}, ORCID: 0000-0002-6374-9786, e-mail: vasilenko0604@gmail.com

К.А. Папикова¹, ORCID: 0000-0002-7943-9432

Л.Д. Дросова¹, ORCID: 0000-0003-3163-7074, e-mail: azrunc@bk.ru

¹ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство); 117997, Россия, Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Постменопауза – важный этап физиологического старения женщины, связанный с появлением целого комплекса вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма. При общих механизмах развития клинические проявления постменопаузы достаточно индивидуальны и степень их выраженности зависит не только от гормональных изменений, но и внешних факторов (условий жизни, состояния здоровья, социального функционирования и субъективного восприятия старения).

В обзоре описаны наиболее характерные симптомы менопаузального перехода: вазомоторные (приливы и повышенная потливость), урогенитальные (сухость во влагалище, диспареуния, дизурия), психоэмоциональные (раздражительность, необоснованная агрессивность, нарушения сна), когнитивные расстройства (снижение памяти, концентрации). Показана важность и необходимость коррекции симптомов постменопаузы с применением заместительной гормональной терапии. Препараты, содержащие комбинацию 17 β -эстрадиол/дросперинон, продемонстрировали эффективность в уменьшении климактерических симптомов и благоприятный профиль безопасности, а, значит, могут быть препаратами выбора для лечения симптомов менопаузы. Длительное применение низких доз Е2 и ДРСП в постменопаузе, по результатам многоцентрового постмаркетингового исследования, продемонстрировало значительное улучшение симптомов менопаузы у 86% респондентов.

Кроме назначения патогенетической терапии, важным аспектом оказания специализированной медицинской помощи женщинам, находящимся в пери- и постменопаузальном периоде, является необходимость повышения их осведомленности о проблемах климактерия с целью изменения отношения к собственному здоровью, управления менопаузальными симптомами и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: менопауза, климактерические расстройства, менопаузальная гормональная терапия, дросперинон, 17 β -эстрадиол, качество жизни

Для цитирования: Гаспарян С.А., Василенко И.А., Папикова К.А., Дросова Л.Д. Менопауза: вверх по лестнице, ведущей вниз. *Медицинский совет*. 2020;(13):76–83. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-76-83.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке АО «Байер». PP-ANG-RU-0136-1. Это никак не повлияло на мнение авторов.

Menopause: up the stairs leading down

Susanna A. Gasparyan¹, ORCID: 0000-0001-8284-8117, e-mail: prof-gasp55@yandex.ru

Irina A. Vasilenko^{2,3}, ORCID: 0000-0002-6374-9786, e-mail: vasilenko0604@gmail.com

Karine A. Papikova¹, ORCID: 0000-0002-7943-9432

Larisa D. Drosova¹, ORCID: 0000-0003-3163-7074, e-mail: azrunc@bk.ru

¹ Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia

² Russian State University named after A.N. Kosygin (Technology. Design. Art); 33, Bldg. 1, Sadovnicheskaya St., Moscow, 117997, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsny; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Postmenopause is an important stage in physiological aging of women, which is associated with a whole complex of vegetative-vascular, mental, and metabolic-endocrine disorders that develop against the background of the ovarian failure and general age-related involution of the body. While there are general mechanisms of development, the clinical symptoms of postmenopause are quite individual and their severity depends not only on endocrine changes, but also on the external factors (living conditions, health status, social functioning and subjective perception of aging).

The review describes the most typical symptoms of the menopausal transition: vasomotor (hot flashes and excessive sweating), urogenital (vaginal dryness, dyspareunia, dysuria), psychoemotional (irritation, unfounded aggression, sleep disturbances), cognitive disorders (memory loss, concentration problems).

The management of postmenopausal symptoms is important and should be carried out using hormone replacement therapy. The combined drugs containing 17 β -estradiol and drospirenone have proved to be effective in reducing menopausal symptoms and safe in use, therefore they can be the drugs of choice to treat menopausal symptoms. The multicentre post-marketing study showed that the long-term use of low-dose E2 and DRSP in postmenopausal women significantly improved menopausal symptoms in 86% of respondents. In addition to prescribing pathogenetic therapy, an important aspect of specialized medical care provided to women in the peri- and postmenopausal period is the need to raise their awareness of the menopause problems, change their attitude to their own health, manage menopausal symptoms and improve the quality of life.

Keywords: menopause, climacteric disorders, menopausal hormonal therapy, drospirenone, 17 β -estradiol, quality of life

For citation: Gasparyan S.A., Vasilenko I.A., Papikova K.A., Drosova L.D. Menopause: up the stairs leading down. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2020;(13):76–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-76-83.

Conflict of interest: The article was prepared with the support of Bayer JSC. PP-ANG-RU-0132-1. It has not affected the authors' opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни является наиболее важным индикатором общественного здоровья. Наблюдаемые в последние десятилетия позитивные демографические тенденции характеризуются ростом популяции пожилых людей и непосредственно связаны с улучшением условий жизни, состояния здоровья населения и уровнем развития здравоохранения [1]. Ожидается, что к 2050 г. число людей в возрасте 60 лет и старше увеличится с 11 до 22%. А поскольку явление старения затрагивает все аспекты жизни человека, особое внимание приковано к решению его потребностей и принятию соответствующей политики для улучшения физического, социального и психического статуса пожилых людей [2, 3].

Женщины достаточно остро сталкиваются с конкретными проблемами, связанными с возрастными изменениями их физиологического статуса. Одна из таких проблем – перименопаузальный период как один из критических этапов жизни, характеризующий переход от fertильности к бесплодию. Ежегодно во всем мире его переживают более 500 млн женщин в возрасте от 45 до 55 лет. К 2030 г. их число увеличится до 1,2 млн [4].

МЕНОПАУЗА КАК МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Несмотря на то что ожидаемая продолжительность жизни среди женщин во всем мире выросла, достигнув в среднем 78–80 лет, возраст менопаузы за последнее столетие остался практически неизменным: 48–50 лет. При этом, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, уже к 2030 г. примерно 1,2 млрд женщин будут старше 50 лет, т. е. в периоде постменопаузы женщины предстоит проводить около одной трети своей жизни [5, 6].

Появление комплекса вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма, наблюдается, по данным литературы, примерно у 60–80% женщин [7, 8].

Во время перименопаузального перехода, который начинается за четыре-шесть лет до прекращения менструации, в организме женщины происходит постепенное угасание активности яичников и физиологическое изменение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, связанное с колебаниями уровня стероидных гормонов. Изменение гормонального фона, а именно дефицит половых гормонов, приводит к перестройке работы организма и снижению качества жизни в связи с возникновением симптомов, характерных для постменопаузы [9].

Получены четкие доказательства того, что эстрогены посредством рецепторов и сигнальных каскадов индукции протеомных и геномных ответов клеток-мишеней и тканей регулируют функционально важные пути между различными системами организма, контролируя рост, пролиферацию и дифференцировку клеток, оказывая влияние на реализацию клеточных функций. Эффекты эстрогенов осуществляются через два основных класса рецепторов: первый класс включает факторы ядерной транскрипции ER α и ER β , кодируемые генами ESR1 и ESR2, второй состоит из мембранных рецепторов, связанных с G-белками (GPER) передачи внутриклеточного сигнала, включая GPR30, ER-X и Gq-mER [10].

Рецепторы к эстрогенам широко представлены в ЦНС, особенно в областях мозга, участвующих в памяти и исполнительных функциях. При этом изоформа ER β экспрессируется главным образом в коре головного мозга и гиппокампе, тогда как передача сигналов через ER α представлена преимущественно в холинергических нейронах базального переднего мозга [11]. В осуществлении основополагающих функций эстрогенов участвуют и системы нейротрансмиттеров, такие как ацетилхолин, серотонин, норадреналин и др. Комплексное взаимодействие реализуют нейротрофические и нейропротективные эффекты, в частности усиление синаптической пластичности, рост нейритов и нейрогенез гиппокампа, улучшение функции митохондрий. Это имеет отношение к координации и регуляции поведенческих реакций, познания и памяти, сна, настроения, болевых ощущений и когнитивных функций. Обилие рецепторов

к эстрогенам в урогенитальном тракте объясняет, почему естественное снижение эндогенного эстрогена в постменопаузе приводит к развитию разнообразных проявлений урологических симптомов [12].

Симптомы постменопаузы индивидуальны и степень их выраженности может зависеть от многих причин: не только от гормональных изменений, но и внешних факторов, например условий жизни, общего состояния здоровья, социального функционирования и восприятия старения. Эти факторы взаимодействуют, усиливая и/или ослабляя клиническую картину, влияя на субъективную оценку постменопаузы в соответствии с культурными, экономическими и религиозными взглядами [8].

Поэтому женщины в периодperi- и постменопаузы являются достаточно уязвимыми, испытывают повышенный уровень стресса из-за происходящих физиологических изменений и связанного с ними повышенного риска для здоровья. Полученные авторами результаты указывают на различную выраженность симптомов на разных континентах и странах. Авторы подчеркивают необходимость разработки персонализированных программ лечения, обеспечения профессиональной медицинской помощью в соответствии с потребностями женщин старше 50 лет [10, 13, 14].

Классические проявления перименопаузы, связанные с репродуктивными и гормональными возрастными изменениями, широко распространены, изучены и настолько обременительны для женщин, что подавляющее большинство обращается за профессиональной медицинской помощью [14, 15].

К наиболее характерным симптомам перименопаузального перехода относят психоэмоциональные, когнитивные, вазомоторные, урогенитальные и соматические расстройства. Длительное гипоэстрогенное состояние постменопаузы провоцирует развитие сердечно-сосудистых, метаболических изменений, нарушений органов опорно-двигательной системы [16, 17].

Около 85% женщин в период постменопаузы сообщают хотя бы об одном из симптомов, обычно предполагающих наличие депрессивных и вазомоторных расстройств или нарушений сна [7].

От 40 до 60% женщин в течение переходного периода отмечают переменчивость настроения, тревожность, агрессивность, депрессивные состояния [18, 19]. При этом сама по себе менопауза не коррелирует с конкретными психическими расстройствами, но данные авторов свидетельствуют о том, что у женщин в перименопаузе развитие депрессивных состояний является более вероятным даже без предшествующего анамнеза [20]. Предполагается, что колебания и возможное снижение уровня эстрогенов ответственны за ухудшение настроения, и женщины, подверженные повышенной лабильности во время других репродуктивных переходов (например, предменструальной фазы менструального цикла или послеродового периода), подвергаются большему риску развития депрессий в период менопаузы [21]. Нельзя игнорировать в этом случае и существенное влияние социально-экономических факторов, таких как уровень образования

и этническая принадлежность, а также психосоциальных факторов, связанных с образом жизни, культурой, межличностными отношениями и т. д. [22].

По мере приближения женщины к менопаузе усиливаются проблемы со сном, которые достигают пика в поздней перименопаузе и продолжаются в постменопаузе: вероятность серьезных нарушений сна во время менопаузального перехода увеличивается в 2–3,5 раза [23]. Об этом сообщают от одной трети до половины всех женщин в возрасте 40–64 лет [24]. Плохой сон, связанный с трудностью засыпания, нарушением непрерывности ночного сна (т. н. рваный сон) и ранним пробуждением, считается одной из наиболее распространенных проблем, о которых сообщают пациентки во время менопаузального перехода и характер которой, как известно, может меняться на протяжении всего периода постменопаузы [25]. Для некоторых женщин нарушения сна остаются достаточно серьезными в течение длительного периода, поскольку влияют на дневное функционирование и качество жизни, имея долгосрочные последствия для их здоровья, приводя к физическому и эмоциальному истощению. При этом между депрессивными симптомами и субъективными нарушениями сна существует стойкая двусторонняя связь [25].

Более половины женщин предъявляют жалобы на потерю способности концентрировать внимание, снижение познавательной функции, повышенную утомляемость и снижение производительности труда [26, 27]. Хотя считается установленным, что эстрогены участвуют в реализации нейропротективных и нейротрофических механизмов, сведения о влиянии менопаузальных гормональных изменений на когнитивную функцию ограничены и противоречивы. Полученные современные данные позволяют лишь констатировать неоднородность темпов и моделей изменения когнитивной функции у женщин в течение peri- и постменопаузального периодов. Особый интерес для изучения представляет вопрос, является ли перименопауза терапевтическим окном, в котором гормональная терапия может предотвратить снижение когнитивной функции. В целом жалобы на снижение когнитивной функции распространены преимущественно среди представительниц среднего возраста, и анализ показывает, что когнитивные изменения, которые женщины испытывают во время менопаузального перехода, не объясняются простым влиянием таких факторов, как вазомоторные симптомы, настроение, нарушение сна и т.д. Кроме того, они могут носить временный характер и не провоцировать дальнейшее снижение когнитивной функции в более старшем возрасте [28].

Примерно две трети женщин в период постменопаузы страдают от вазомоторных реакций, приливов и ночной потливости, которые вызывают дискомфорт и негативно влияют на качество их жизни [29]. Средняя продолжительность вазомоторных симптомов составляет 7,4 года, однако у некоторых женщин они сохраняются более 10–15 лет, при этом 10% описывают их как непереносимые [25]. Частота и тяжесть приливов широко варьируются. Обычно их продолжительность составляет от одной до

пяти минут, но некоторые могут длиться до 60 мин [25]. Прилив крови создает субъективное впечатление сильно-го жара, связанного с объективными признаками кожной вазодилатации. Вазомоторные симптомы могут возникать в любое время и обычно начинаются с ощущения тепла, сопровождаются усилением потоотделения и повышенным кровотоком в коже. Предполагается, что вазомоторные симптомы могут быть вызваны небольшим повышением внутренней температуры тела, действующим в суженной термoneейтральной зоне [29].

Вазомоторные нарушения считаются частью единого патофизиологического процесса, сопровождающего кли-мактерий и связанного с нейроэндокринной и сосуди-сткой дисрегуляцией. Точный механизм вазомоторных симптомов изучен недостаточно, но предполагается, что они возникают в результате нарушения терморегулирующей системы в гипоталамусе, связанного со снижением уровня циркулирующих эстрогенов, гиперсекрецией гонадотропинов и повышенной экспрессией кисспептина и нейрокинина В (NKB) в инфундибулярном ядре гипота-ламуса [30].

Ночные приливы являются важным компонентом нарушения сна в менопаузе: пациентки с приливами средней и тяжелой степени почти в три раза чаще сооб-щают о частых ночных пробуждениях по сравнению с женщинами, не страдающими от вазомоторных симпто-мов. Согласно «теории домино» вазомоторные наруше-ния приводят к бессоннице, которая затем вызывает подавленное настроение. Эти общие менопаузальные симптомы тесно взаимосвязаны: так, женщины с депрес-сивными расстройствами, как правило, испытывают более сильные приливы и более тяжелые нарушения сна [31].

Урологические симптомы наблюдаются у 50–84% женщин в период постменопаузы. По мере того как жен-щины входят в последние стадии переходного периода, сухость влагалища, диспареуния и дизурия становятся все более вероятными. Симптомы мочеполовой систе-мы, связанные с постменопаузой и старением, обычно являются постоянными и стойкими, причем у четверти пациенток они сохраняются даже после приема гормо-нальной терапии [32, 33].

Постепенное снижение циркулирующих эстрогенов, которое происходит после угасания функции яичников, вызывает различные метаболические и тканевые изме-нения, наиболее заметные в половых путях из-за их осо-бой чувствительности к колебаниям уровня половых гормонов. Последствиями этих событий являются умень-шение смазки, эластичности стенок влагалища, повышен-ная рыхłość свода влагалища, сдвиг pH среды в щелоч-ную сторону и т. д. Все эти изменения ответственны за клинические проявления: сухость, жжение, раздражение, стойкие выделения с неприятным запахом, дискомфорт или боль, нарушение функции мочеиспускания, ургент-ные позывы, дизурию и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей [34]. Частыми физическими сим-птомами являются бледность или эритема, резорбция малых половых губ, хрупкость тканей, потеря влагалищ-ных складок, выворот или выпадение уретры.

Патогенез рутинных инфекций у женщин в постме-нопаузе может быть частично связан с атрофическими процессами во влагалище: более низкие системные и местные уровни эстрогенов повышают pH среды и уменьшают доминирующую лактобациллярную флору. Вместе эти факторы увеличивают вероятность того, что микробы, обладающие уропатогенной способностью (например, кишечная палочка и энтерококк), колонизи-руют влагалище [10].

Распространенность сексуальной дисфункции среди женщин в период постменопаузы достигает 68–86,5% [35]. При этом около 64% женщин предъявляют жалобы на болезненный половой акт и потерю либидо, а 58% сооб-щают, что стараются избегать полового акта из-за дис-комфорта, снижения возбуждения и трудностей с дости-жением оргазма [13]. Этиология этой проблемы много-факторна, включая пожилой возраст, наличие хрониче-ских соматических и гинекологических заболеваний, психоло-гические факторы, прием лекарственных препа-ратов и др. [32]. И хотя фактическое влияние постменопа-узы на половую функцию остается не совсем ясным, риск сексуальной дисфункции у женщин в период постmeno-паузы выше в случаях увеличения возраста и снижения уровня эстрогенов. Является очевидным, что негативные вагинальные проблемы, вызываемые генитоуринарным менопаузальным синдромом, и связанные с ними частые эмоциональные переживания приводят к неблагоприят-ным последствиям и снижению качества жизни женщин в постменопаузе [33].

Обобщенные результаты иллюстрируют глубину про-блем женщины в период постменопаузы в контексте пережитых симптомов и возникающих заболеваний, являются основанием, свидетельствующим о необходи-мости разработки и реализации лечебно-профилактиче-ских программ, направленных на повышение качества жизни, сохранение физического, психического и социаль-ного благополучия. Одним из эффективных средств в борьбе с состояниями, обусловленными дефицитом эстрогенов вperi- и постменопаузе, остается менопа-узальная гормональная терапия.

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Интерес к активному применению терапии гормона-ми возник в середине XX в., когда клинические состояния, связанные с менопаузой, были идентифицированы как «синдром гормональной недостаточности», а бестселле-ром стала книга In Feminine Foreve (R.A. Wilson, 1966) с утверждением, что «менопауза – это болезнь, вызванная дефицитом гормонов, которую можно излечить и полно-стью предотвратить, просто принимайте эстроген». Однако уже в 90-х гг. безопасность долгосрочной климак-терической терапии эстрогенами была поставлена под сомнение в связи с получением данных о повышенном риске развития рака эндометрия у женщин в постmeno-паузе [36]. И лишь в последующие годы после повторных многоцентровых исследований было показано, что использование вperi- и постменопаузе менопаузальной

гормональной терапии оказывает благотворное влияние на женщин с признаками и симптомами климактерического синдрома, такими как приливы, потливость, перепады настроения, сухость влагалища, диспареуния, выпадение волос и др. Более того, было доказано, что менопаузальная гормональная терапия имеет преимущества не только в отношении лечения постменопаузальных симптомов, но и в профилактике хронических заболеваний, а также снижении общей смертности [37–39].

Современное назначение менопаузальной гормональной терапии для пациенток в климактерии – деликатное восполнение сниженной функции яичников на фоне дефицита эстрогенов, устранение климактерических симптомов, улучшение общего здоровья, профилактика поздних обменных нарушений (сердечно-сосудистых, метаболических, нарушений опорно-двигательной системы), повышение качества жизни. Показаниями к проведению терапии в соответствии с клиническими рекомендациями «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (2016) являются психоэмоциональные, когнитивные, вазомоторные, урогенитальные и соматические менопаузальные симптомы. Достижение лечебного и профилактического эффекта при климактерических расстройствах должно осуществляться при оптимально минимальных уровнях гормонов в крови и с минимально возможными рисками побочных осложнений.

Современные международные клинические рекомендации признают необходимость использования минимально эффективных доз гормональной терапии климактерических расстройств для уменьшения симптомов в постменопаузе. При этом применение гормональной терапии у женщин с климактерическими симптомами должно быть индивидуальным и основываться на учете всех факторов риска метаболических, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, возраста и времени наступления менопаузы [40, 41].

Одна из комбинаций, используемая в препаратах МГТ: Эстрадиол/Дроспиренон. Дроспиренон представляет собой прогестаген с антагонистическими свойствами к рецепторам альдостерона. В отличие от большинства синтетических прогестагенов демонстрирует фармакологический профиль, сходный с эндогенным

прогестероном, т. е. при отсутствии эстрогенной, глюкокортикоидной или антиглюкокортикоидной активности проявляет антиальдостероновые и антиандrogenные свойства [42–44].

Комбинация Э/ДРСП в исследованиях продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и эффективности в отношении уменьшения менопаузальных симптомов [45–47].

Так, в многоцентровом регулирующем постмаркетинговом исследовании с участием пациенток в постменопаузе (возраст от 50 до 59 лет) проводилась оценка изменения тяжести симптомов климактерии до и во время лечения. В целом у 86% женщин отмечено значительное улучшение симптомов менопаузы: у 97,8% пациентов с приливами, у 93,4% – с потоотделением, у 90,3% – с нарушением сна, у 93,4% – с сухостью влагалища, у 88,0% – с нервозностью, у 86,2% – с депрессией, у 85,6% – с частотой мочеиспускания и у 81,9% пациентов с нистурией [47].

На российском рынке представлены два препарата, в состав которых входит комбинация «17 β -эстрадиол/дроспиренон» в разных дозах: 17 β -эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг и 17 β -эстрадиол 0,5 мг/дроспиренон 0,25 мг. Результаты исследований свидетельствуют, что оба препарата способствуют уменьшению климактерических расстройств, позволяют персонифицировать лечение климактерического синдрома, способствуют улучшению качества жизни пациенток с менопаузальными симптомами [48–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо назначения патогенетической терапии, важным аспектом оказания специализированной медицинской помощи женщинам, находящимся вperi- и постменопаузальном периоде, является необходимость повышения их осведомленности о проблемах климактерия с целью изменения отношения к собственному здоровью, возможностью управления менопаузальными симптомами и улучшения качества жизни.



Поступила / Received 03.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2020

Принята в печать / Accepted 21.09.2020

Список литературы

- Seltzer J.A. Family change and changing family demography. *Demography*. 2019;56(2):405–426. doi: 10.1007/s13524-019-00766-6.
- Cheng W.L., Wong F.M.F. The Roles of Menopausal-specific Quality of Life on Breast Cancer Screening Beliefs in Menopausal and Postmenopausal Women. *J Menopausal Med.* 2018;24(3):188–195. doi: 10.6118/jmm.2018.24.3.188.
- Heidari M., Sheikhi R.A., Rezaei P., Kabirian Abyaneh S. Comparing Quality of Life of Elderly Menopause Living in Urban and Rural Areas. *J Menopausal Med.* 2019;25(1):28–34. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.28.
- Smail L., Jassim G., Shakil A. Menopause-Specific Quality of Life among Emirati Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;17(1):40. doi: 10.3390/ijerph17010040.
- Taebi M., Abdolahian S., Ozgoli G., Ebadi A., Kariman N. Strategies to improve menopausal quality of life: A systematic review. *J Educ Health Promot.* 2018;7:93. doi: 10.4103/jehp.jehp_137_17.
- Wang X., Ran S., Yu Q. Optimizing quality of life in perimenopause: lessons from the East. *Climacteric*. 2019;22(1):34–37. doi: 10.1080/13697137.2018.1506435.
- Makara-Studzińska M.T., Kryś-Noszczyk K.M., Jakiel G. Epidemiology of the symptoms of menopause – an intercontinental review. *Prz Menopausalny*. 2014;13(3):203–211. doi: 10.5114/pm.2014.43827.
- Szadowska-Szlachetka Z.C., Stasiak E., Leziak A. et al. Intensity of menopausal symptoms and quality of life in climacteric women. *Prz Menopausalny*. 2019;18(4):217–221. doi: 10.5114/pm.2019.93113.
- Potter B., Schrager S., Dalby J., Torell E., Hampton A. *Menopause Prim Care*. 2018;45(4):625–641. doi: 10.1016/j.pop.2018.08.001.
- Alperin M., Burnett L., Lukacz E., Brubaker L. The mysteries of menopause and urogynecologic health: clinical and scientific gaps. *Menopause*. 2019;26(1):103–111. doi: 10.1097/GME.0000000000001209.
- Gava G., Orsili I., Alvisi S., Mancini I., Seraccioli R., Meriggiola M.C. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):668. doi: 10.3390/medicina5510068.
- Denley M.C.S., Gatford N.J.F., Sellers K.J., Srivastava D.P. Estradiol and the Development of the Cerebral Cortex: An Unexpected Role? *Front. Mol Neurosci.* 2018;12:245. doi: h10.3389/fnins.2018.00245.

13. Karakoç H., Uçtu A.K., Özerdoğan N. Genitourinary syndrome of menopause: effects on related factors, quality of life, and self-care power. *Prz Menopauzalny.* 2019;18(1):15–22. doi: 10.5114/pm.2019.84152.
14. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(4):332–339. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
15. Kalmbach D.A., Cheng P., Arnedt J.T., Cuamatzi-Castelan A., Atkinson R.L., Fellman-Couture C. et al. Improving Daytime Functioning, Work Performance, and Quality of Life in Postmenopausal Women With Insomnia: Comparing Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia, Sleep Restriction Therapy, and Sleep Hygiene Education. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(7):999–1010. doi: 10.5664/jcsm.7882.
16. Koohirezhi R., Ranganathan S. Postmenopausal Syndrome. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.statpearls.com/as/gynecologic/27522/>.
17. Peacock K., Ketvertis K.M. Menopause. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939603/>.
18. Simbar M., Nazarpour S., Alavi Majd H., Dodel Andarvar K., Jafari Torkamani Z., Alsadat Rahnemai F. Is body image a predictor of women's depression and anxiety in postmenopausal women? *BMC Psychiatry.* 2020;20(202):1–8. doi: 10.1186/s12888-020-02617-w.
19. Mulhall S., Andel R., Anstey K.J. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status. *Maturitas.* 2018;108:7–12. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.005.
20. Augoulea A., Moros M., Lykeridou A., Kaparos G., Lyberi R., Panoulis K. Psychosomatic and vasomotor symptom changes during transition to menopause. *Prz Menopauzalny.* 2019;18(2):110–115. doi: 10.5114/pm.2019.86835.
21. Włodarczyk M., Dolińska-Zygmunt G. Searching for predictors of sense of quality of health: A study using neural networks on a sample of perimenopausal women. *PLoS One.* 2019;14(1):e0200129. doi: 10.1371/journal.pone.0200129.
22. Hu L.Y., Shen C.C., Hung J.H., Chen P.M., Wen C.H., Chiang Y.Y., Lu T. Risk of Psychiatric Disorders Following Symptomatic Menopausal Transition: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2800. doi: 10.1097/MD.00000000000002800.
23. Lampio L., Polo-Kantola P., Himanen S.-L., Kurki S., Huupponen E., Engblom J. et al. Sleep During Menopausal Transition: A 6-Year Follow-Up. *Sleep.* 2017;40(7):165–172. doi: 10.1093/sleep/zsx090.
24. Smith R.L., Flaws J.A., Mahoney M.M. Factors associated with poor sleep during menopause: results from the Midlife Women's Health Study. *Sleep Med.* 2018;45:98–105. doi: 10.1016/j.sleep.2018.01.012.
25. Baker F.C., Lampio L., Saaresranta T., Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Med Clin.* 2018;13(3):443–456. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.04.011.
26. Gujski M., Pinkas J., Juńczyk T., Pawełczak-Barszczowska A., Raczkiewicz D., Owoc A., Bojar I. Stress at the place of work and cognitive functions among women performing intellectual work during peri- and post-menopausal period. *Int J Occup Med Environ Health.* 2017;30(6):943–961. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01119.
27. Bariola E., Jack G., Pitts M., Riach K., Sarrel P. Employment conditions and work-related stressors are associated with menopausal symptom reporting among perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause.* 2017;24(3):247–251. doi: 10.1097/GME.0000000000000751.
28. Morgan K.N., Derby C.A., Gleason C.E. Cognitive Changes with Reproductive Aging, Perimenopause, and Menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):751–763. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.011.
29. Sayan S., Pekin T., Yıldızhan B. Relationship between vasomotor symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *J Int Med Res.* 2018;46(10):4157–4166. doi: 10.1177/0300060518790709.
30. Modi M., Dhillo W.S. Neurokinin 3 Receptor Antagonism: A Novel Treatment for Menopausal Hot Flushes. *Neuroendocrinology.* 2019;109(3):242–248. doi: 10.1159/000495889.
31. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(4):332–339. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
32. La Rosa V.L., Ciebiera M., Lin L.T., Fan S., Buttice S., Sathyapalan T. et al. Treatment of genitourinary syndrome of menopause: the potential effects of intravaginal ultralow-concentration oestriol and intravaginal dehydroepiandrosterone on quality of life and sexual function. *Prz Menopauzalny.* 2019;18(2):116–122. doi: 10.5114/pm.2019.86836.
33. Heidari M., Ghodusi M., Rezaei P., Kabirian Abyaneh S., Sureshjani E.H., Sheikhi R.A. Sexual Function and Factors Affecting Menopause: A Systematic Review. *J Menopausal Med.* 2019;25(1):15–27. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.15.
34. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D., Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus.* 2020;12(4):e7586. doi: 10.7759/cureus.7586.
35. Peixoto C., Carrilho C.G., Ribeiro T.T.S.B., da Silva L.M., Gonçalves E.A., Fernandes L. et al. Relationship between sexual hormones, quality of life and postmenopausal sexual function. *Trends Psychiatry Psychother.* 2019;41(2):136–143. doi: 10.1590/2237-6089-2018-0057.
36. Cagnacci A., Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):602. doi: 10.3390/medicina55090602.
37. Yaffe K., Sawaya G., Lieberburg I., Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. *JAMA.* 1998;279(9):688–695. doi: /10.1001/jama.279.9.688.
38. Stampfer M.J., Colditz G.A. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med.* 1991;20(1):47–63. doi: 10.1016/0091-7435(91)90006-P.
39. Grady D., Rubin S.M., Petitti D.B., Fox C.S., Black D., Ettinger B. et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1992;117(12):1016–1037. doi: 10.7326/0003-4819-117-12-1016.
40. Shifren J.L., Gass M.L. NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause.* 2014;21(10):1038–1062. doi: 10.1097/GME.0000000000000319.
41. Cobin R.H., Goodman N.F. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on menopause-2017 Update. *Endocrine Practice.* 2017;23(7):869–879. doi: 10.4158/EP171828.PS.
42. Schmid S., Willi R.A., Fent K. Effects of environmental steroid mixtures are regulated by individual steroid receptor signaling. *Aquat Toxicol.* 2020;226:105562. doi: 10.1016/j.aquatox.2020.105562.
43. Palacios S., Colli E., Regidor P.A. Bleeding profile of women using a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *PLoS One.* 2020;15(6):e0231856. doi: 10.1371/journal.pone.0231856.
44. Гаспарян С.А., Дросова Л.Д., Хрипунова А.А. Влияние низких доз дросперионона и 17β-эстрадиола на коррекцию проявлений климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский совет.* 2017;(2):82–86. doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-82-86.
45. Lee B.S., Kang B.M., Yoon B.K., Choi H., Park H.M., Kim J.G. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas.* 2007;57(4):361–369. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.03.004.
46. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A., Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(1):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.
47. Park B.R., Park H.N., Jung J.B., Lee E.S., Kim J.S., Choi G.Y., Lee J.J., Lee I.S. Efficacy and safety of drospirenone 2 mg/17β-estradiol 1 mg hormone therapy in Korean postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(2):213–217. doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.213.
48. Григорян О.Р. Эффективность и безопасность использования ультранизких доз дросперионона и 17β-эстрадиола у женщин в постменопаузе. Метаанализ. *Медицинский совет.* 2018;(7):126–132. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-126-132.
49. Лисицына О.И. Улучшение качества жизни женщины в климактерии. Обзор возможностей менопаузальной гормональной терапии. *Медицинский совет.* 2019;(13):112–120. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-112-120.
50. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г., Гасанзаде П.А. Новости менопаузальной гормональной терапии. *Consilium Medicum.* 2018;20(4):47–51. doi: 10.26442/2075-1753_2018.4.47-51.

References

1. Seltzer J.A. Family change and changing family demography. *Demography.* 2019;56(2):405–426. doi: 10.1007/s13524-019-00766-6.
2. Cheng W.L., Wong F.M.F. The Roles of Menopausal-specific Quality of Life on Breast Cancer Screening Beliefs in Menopausal and Postmenopausal Women. *J Menopausal Med.* 2018;24(3):188–195. doi: 10.6118/jmm.2018.24.3.188.
3. Heidari M., Sheikhi R.A., Rezaei P., Kabirian Abyaneh S. Comparing Quality of Life of Elderly Menopause Living in Urban and Rural Areas. *J Menopausal Med.* 2019;25(1):28–34. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.28.
4. Smail L., Jassim G., Shakil A. Menopause-Specific Quality of Life among Emirati Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;17(1):40. doi: 10.3390/ijerph17010040.
5. Taebi M., Abdolahian S., Ozgoli G., Ebadi A., Kariman N. Strategies to improve menopausal quality of life: A systematic review. *J Educ Health Promot.* 2018;7:93. doi: 10.4103/jehp.jehp_137_17.
6. Wang X., Ran S., Yu Q. Optimizing quality of life in perimenopause: lessons from the East. *Climacteric.* 2019;22(1):34–37. doi: 10.1080/13697137.2018.1506435.

7. Makara-Studzińska M.T., Kryś-Noszczyk K.M., Jakiel G. Epidemiology of the symptoms of menopause – an intercontinental review. *Prz Menopauzalny*. 2014;13(3):203–211. doi: 10.5114/pm.2014.43827.
8. Szadowska-Szlachetka Z.C., Stasiak E., Leziak A. et al. Intensity of menopausal symptoms and quality of life in climacteric women. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(4):217–221. doi: 10.5114/pm.2019.93113.
9. Potter B., Schrager S., Dalby J., Torell E., Hampton A. *Menopause Prim Care*. 2018;45(4):625–641. doi: 10.1016/j.pop.2018.08.001.
10. Alperin M., Burnett L., Lukacz E., Brubaker L. The mysteries of menopause and urogynecologic health: clinical and scientific gaps. *Menopause*. 2019;26(1):103–111. doi: 10.1097/GME.00000000000001209.
11. Gava G., Orsili I., Alvisi S., Mancini I., Seracchioli R., Meriggiola M.C. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):668. doi: 10.3390/medicina55100668.
12. Denley M.C.S., Gatford N.J.F., Sellers K.J., Srivastava D.P. Estradiol and the Development of the Cerebral Cortex: An Unexpected Role? *Front. Mol Neurosci*. 2018;12:245. doi: h1.3389/fnins.2018.00245.
13. Karakoç H., Uçtu A.K., Özerdoğan N. Genitourinary syndrome of menopause: effects on related factors, quality of life, and self-care power. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(1):15–22. doi: 10.5114/pm.2019.84152.
14. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(4):332–339. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
15. Kalmbach D.A., Cheng P., Arnedt J.T., Cuamatzi-Castelan A., Atkinson R.L., Fellman-Couture C. et al. Improving Daytime Functioning, Work Performance, and Quality of Life in Postmenopausal Women With Insomnia: Comparing Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia, Sleep Restriction Therapy, and Sleep Hygiene Education. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(7):999–1010. doi: 10.5664/jcsm.7882.
16. Koothirezhhi R., Ranganathan S. Postmenopausal Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://www.statpearls.com/as/gynecologic/27522>.
17. Peacock K., Ketvertis K.M. Menopause. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939603/>.
18. Simbar M., Nazarpour S., Alavi Majd H., Dodel Andarvar K., Jafari Torkamani Z., Alsadat Rahnemaei F. Is body image a predictor of women's depression and anxiety in postmenopausal women? *BMC Psychiatry*. 2020;20(202):1–8. doi: 10.1186/s12888-020-02617-w.
19. Mulhall S., Andel R., Astey K.J. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status. *Maturitas*. 2018;108:7–12. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.005.
20. Augoulea A., Moros M., Lykeridou A., Kaparos G., Lyberi R., Panoulis K. Psychosomatic and vasomotor symptom changes during transition to menopause. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(2):110–115. doi: 10.5114/pm.2019.86835.
21. Włodarczyk M., Dolińska-Zygmunt G. Searching for predictors of sense of quality of health: A study using neural networks on a sample of perimenopausal women. *PLoS One*. 2019;14(1):e0200129. doi: 10.1371/journal.pone.0200129.
22. Hu L.Y., Shen C.C., Hung J.H., Chen P.M., Wen C.H., Chiang Y.Y., Lu T. Risk of Psychiatric Disorders Following Symptomatic Menopausal Transition: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2800. doi: 10.1097/MD.0000000000002800.
23. Lampio L., Polo-Kantola P., Himanen S.-L., Kurki S., Huupponen E., Engblom J. et al. Sleep During Menopausal Transition: A 6-Year Follow-Up. *Sleep*. 2017;40(7):165–172. doi: 10.1093/sleep/zsx090.
24. Smith R.L., Flaws J.A., Mahoney M.M. Factors associated with poor sleep during menopause: results from the Midlife Women's Health Study. *Sleep Med*. 2018;45:98–105. doi: 10.1016/j.sleep.2018.01.012.
25. Baker F.C., Lampio L., Saaresranta T., Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Med Clin*. 2018;13(3):443–456. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.04.011.
26. Gujski M., Pirkas J., Juńczyk T., Pawełczak-Barszczowska A., Raczkiewicz D., Owoc A., Bojar I. Stress at the place of work and cognitive functions among women performing intellectual work during peri- and post-menopausal period. *Int J Occup Med Environ Health*. 2017;30(6):943–961. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01119.
27. Bariola E., Jack G., Pitts M., Riach K., Sarrel P. Employment conditions and work-related stressors are associated with menopausal symptom reporting among perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2017;24(3):247–251. doi: 10.1097/GME.0000000000000751.
28. Morgan K.N., Derby C.A., Gleason C.E. Cognitive Changes with Reproductive Aging, Perimenopause, and Menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):751–763. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.011.
29. Sayan S., Pekin T., Yıldızhan B. Relationship between vasomotor symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *J Int Med Res*. 2018;46(10):4157–4166. doi: 10.1177/0300060518790709.
30. Modi M., Dhillo W.S. Neurokinin 3 Receptor Antagonism: A Novel Treatment for Menopausal Hot Flushes. *Neuroendocrinology*. 2019;109(3):242–248. doi: 10.1159/000495889.
31. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(4):332–339. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
32. La Rosa V.L., Ciebiera M., Lin L.T., Fan S., Buttice S., Sathyapalan T. et al. Treatment of genitourinary syndrome of menopause: the potential effects of intravaginal ultralow-concentration oestriol and intravaginal dehydroepiandrosterone on quality of life and sexual function. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(2):116–122. doi: 10.5114/pm.2019.86836.
33. Heidari M., Ghodusi M., Rezaei P., Kabirian Abyaneh S., Sureshjani E.H., Sheikhji R.A. Sexual Function and Factors Affecting Menopause: A Systematic Review. *J Menopausal Med*. 2019;25(1):15–27. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.15.
34. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D., Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus*. 2020;12(4):e7586. doi: 10.7759/cureus.7586.
35. Peixoto C., Carrilho C.G., Ribeiro T.T.S.B., da Silva L.M., Gonçalves E.A., Fernandes L. et al. Relationship between sexual hormones, quality of life and postmenopausal sexual function. *Trends Psychiatry Psychother*. 2019;41(2):136–145. doi: 10.1590/2237-6089-2018-0057.
36. Cagnacci A., Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):602. doi: 10.3390/medicina55090602.
37. Yaffe K., Sawaya G., Lieberburg I., Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998;279(9):688–695. doi: /10.1001/jama.279.9.688.
38. Stampfer M.J., Colditz G.A. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*. 1991;20(1):47–63. doi: 10.1016/0091-7435(91)90006-P.
39. Grady D., Rubin S.M., Petitti D.B., Fox C.S., Black D., Ettinger B. et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1992;117(12):1016–1037. doi: 10.7326/0003-4819-117-12-1016.
40. Shifren J.L., Gass M.L. NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014;21(10):1038–1062. doi: 10.1097/GME.0000000000000319.
41. Cobin R.H., Goodman N.F. AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee, American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on menopause-2017 Update. *Endocrine Practice*. 2017;23(7):869–879. doi: 10.4158/EP171828.PS.
42. Schmid S., Willi R.A., Fent K. Effects of environmental steroid mixtures are regulated by individual steroid receptor signaling. *Aquat Toxicol*. 2020;226:105562. doi: 10.1016/j.aquatox.2020.105562.
43. Palacios S., Colli E., Regidor P.A. Bleeding profile of women using a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *PLoS One*. 2020;15(6):e0231856. doi: 10.1371/journal.pone.0231856.
44. Gasparyan S.A., Drosova L.D., Khrpunova A.A. The effect of low-dose drospirenone and 17 β -estradiol for correction of the manifestations of climacteric syndrome in postmenopausal women. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(2):82–86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-82-86.
45. Lee B.S., Kang B.M., Yoon B.K., Choi H., Park H.M., Kim J.G. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*. 2007;57(4):361–369. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.03.004.
46. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A., Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.
47. Park B.R., Park H.N., Jung J.B., Lee E.S., Kim J.S., Choi G.Y., Lee J.J., Lee I.S. Efficacy and safety of drospirenone 2 mg/17 β -estradiol 1 mg hormone therapy in Korean postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(2):213–217. doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.213.
48. Grigoryan O.R. Efficacy and safety of ultralow doses of drospirenone and 17 β -estradiol in postmenopausal women meta-analysis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(7):126–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-126-132.
49. Lisitsyna O.I. Improving the quality of life in menopausal women. An overview of menopausal hormone therapy possibilities. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):112–120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-112-120.
50. Demidova T.Yu., Zenina S.G., Gasanzade P.A. News on menopausal hormone therapy. *Consilium Medicum*. 2018;20(4):47–51. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_2018.4.47-51.

Вклад авторов

Концепция статьи – Гаспарян С.А.

Написание текста – Гаспарян С.А., Василенко И.А., Папикова К.А., Дросова Л.Д.

Обзор литературы – Гаспарян С.А., Василенко И.А., Дросова Л.Д., Папикова К.А.

Перевод на английский язык – Василенко И.А., Гаспарян С.А.

Анализ материала – Гаспарян С.А., Василенко И.А., Дросова Л.Д., Папикова К.А.

Contribution of authors

Concept of the article – Susanna A. Gasparyan

Text development – Susanna A. Gasparyan, Irina A. Vasilenko, Karine A. Papikova, Larisa D. Drosova

Literature review – Susanna A. Gasparyan, Irina A. Vasilenko, Larisa D. Drosova, Karine A. Papikova

Translation into English – Irina A. Vasilenko, Susanna A. Gasparyan

Material analysis – Susanna A. Gasparyan, Irina A. Vasilenko, Larisa D. Drosova, Karine A. Papikova

Информация об авторах:

Гаспарян Сусанна Артшесовна, д.м.н., профессор кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии Института дополнительного последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: prof-gasp55@yandex.ru

Василенко Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор Института мехатроники и информационных технологий, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косягина (Технологии. Дизайн. Искусство)»; 117997, Россия, Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1; заведующая научно-исследовательской лабораторией, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимира»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: vasilenko0604@gmail.com

Папикова Карина Александровна, к.м.н., доцент кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии Института дополнительного последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Дросова Лариса Джигванширова, аспирант кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии Института дополнительного последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: azrunc@bk.ru

Information about the authors:

Susanna A. Gasparyan, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology, Pediatric Urology-Andrology, Obstetrics and Gynecology of the Institute of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: prof-gasp55@yandex.ru

Irina A. Vasilenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Institute of Mechatronics and Information Technology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian State University named after A.N. Kosygin (Technology. Design. Art)"; 33, Bldg. 1, Sadovnicheskaya St., Moscow, 117997, Russia; Head of Research Laboratory, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky"; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: vasilenko0604@gmail.com

Karine A. Papikova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology, Pediatric Urology-Andrology, Obstetrics and Gynecology of the Institute of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia

Larisa D. Drosova, Postgraduate student of the Department of Urology, Pediatric Urology-Andrology, Obstetrics and Gynecology of the Institute of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: azrunc@bk.ru

Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода

Л.А. Озолиня✉, ORCID: 0000-0002-2353-123X, e-mail: ozolinya@yandex.ru

Т.Н. Савченко, ORCID: 0000-0001-7244-4944, e-mail: 12111944t@mail.ru

М.С. Сафонина, ORCID: 0000-0003-4252-4024, e-mail: marixie.s@gmail.com

А.В. Оверко, ORCID: 0000-0002-4629-9074, e-mail: leha.overko@yandex.ru

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

Резюме

В последние годы появились сообщения о влиянии витамина D на интенсивность ранневременных проявлений климактерического синдрома (прилипов жара, нестабильности настроения и симптомов депрессии, нарушений сна) у женщин в перименопаузе. В данном обзоре отечественной и зарубежной литературы представлены последние данные о роли витамина D в поддержании физического и эмоционального здоровья женщин в этот период жизни. По результатам проведенных исследований было установлено, что назначение витамина D пациенткам с его дефицитом достоверно снижает интенсивность ранневременных проявлений климактерического синдрома. Профилактика дефицита витамина D оказывает положительное влияние на состояние здоровья женщин в перименопаузе, снижая выраженность проявлений климактерического синдрома. На основе изученных литературных данных показано, что действие кальциферола на метаболизм серотонина по своему результату сходно с действием ингибиторов обратного захвата серотонина, которые используются в терапии прилипов жара. Включение в состав комплексной терапии витамина D (при его дефиците) помогает справиться с депрессиями и бессонницей. Нормальный запас витамина D обеспечивает поддержание оптимальной концентрации внутриклеточного кальция в нервных клетках, что снижает вероятность развития депрессии. В период перименопаузы, помимо нормализации физического состояния здоровья, необходимо поддержание психической его составляющей. Доказано, что прием витамина D в добавление к менопаузальной гормональной терапии позволяет быстрее улучшить эмоциональный фон, сексуальную функцию и качество жизни. Но все же есть случаи, когда прием витамина D не вызывает позитивных изменений. Чаще всего это связано с полиморфизмом рецепторов к витамину D. Проблема нуждается в дальнейшем изучении, так как четко сформулированной тактики лечения в таких ситуациях пока еще нет.

Ключевые слова: перименопауза, климактерический синдром, приливы жара, депрессия, нарушения сна, витамин D

Для цитирования: Озолиня Л.А., Савченко Т.Н., Сафонина М.С., Оверко А.В. Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода. *Медицинский совет*. 2020;(13):84–90. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-84-90.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The value of vitamin D for the health of perimenopausal women

Lyudmila A. Ozolinya✉, ORCID: 0000-0002-2353-123X, e-mail: ozolinya@yandex.ru

Tatyana N. Savchenko, ORCID: 0000-0001-7244-4944, e-mail: 12111944t@mail.ru

Marina S. Safonina, ORCID: 0000-0003-4252-4024, e-mail: marixie.s@gmail.com

Aleksey V. Overko, ORCID: 0000-0002-4629-9074, e-mail: leha.overko@yandex.ru

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

Abstract

In recent years, there have been reports of the effect of vitamin D on the intensity of early manifestations of menopausal syndrome (hot flushes, mood instability and symptoms of depression, sleep disorders) in perimenopausal women. This review of Russian and foreign literature presents the latest data on the role of vitamin D in maintaining the physical and emotional health of women during this period of life. According to the results of the study, it was found that vitamin D significantly reduces the intensity of early manifestations of climacteric syndrome in perimenopausal women. Prevention of vitamin D deficiency has a positive effect on the health of women in perimenopause, reducing the severity of manifestations of menopausal syndrome.

On the basis of the studied literature data it is shown that the effect of calciferol on serotonin metabolism is similar to the effect of serotonin reuptake inhibitors, which are used in therapy of fever episodes.

Inclusion of vitamin D (if there is a deficiency of it) in the complex therapy helps to cope with depression and insomnia. A normal supply of vitamin D provides maintenance of an optimal concentration of intracellular calcium in nerve cells, which reduces the likelihood of depression. During the perimenopause, in addition to the normalization of physical health, it is necessary to maintain its mental component. It has been proven that taking vitamin D in addition to menopausal hormonal therapy can quickly improve the emotional background, sexual function and quality of life. But still, there are cases when taking vitamin D does not cause positive changes. Most often, this is due to polymorphism of vitamin D receptors. The problem needs further study, as there is no clearly formulated treatment tactics in such situations.

Keywords: perimenopause, menopausal syndrome, hot flashes, depression, sleep disorders, vitamin D

For citation: Ozolinya L.A., Savchenko T.N., Safonina M.S., Overko A.V. The value of vitamin D for the health of perimenopausal women. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(13):84–90. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-84-90.

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

ВВЕДЕНИЕ

Роль витамина D в регуляции обменных процессов, ежедневно происходящих в организме человека, без сомнения, можно назвать всеохватывающей и многосторонней. Часть суточной потребности витамина D можно получить алиментарным путем, а другая часть синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей. Наиболее богаты витамином D печень морских рыб, рыбий жир и морепродукты. Также его значительное количество содержится в грибах (особенно облученных ультрафиолетовым излучением), сливочном масле, молоке, сметане, яичном желтке, сыре и говяжьей печени. До завершения последующего каскада реакций в организме присутствует только неактивная форма витамина D. К активации неактивной формы витамина D и образованию активной формы – кальцитриола [1,25(OH)2D] приводит последовательное воспроизведение двух эпизодов гидроксилирования. В свою очередь, содержание кальцитриола в крови отражает состояние работы почек и паращитовидных желез [1, с. 60–84]. Оценка статуса витамина D проводится путем определения уровня 25(OH)D-25-гидроксивитамина D (кальцидиол). Активность витамина D измеряется в международных единицах (МЕ). 1 МЕ соответствует 0,025 мкг холекальциферола. 1 мкг витамина = 40 МЕ.

КЛАССИЧЕСКИЕ И НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, минимально допустимые значения концентрации 25(OH)D в крови составляют 30 нг/мл, недостаточность витамина D – от 20 до 30 нг/мл, а дефицит – при концентрации менее 20 нг/мл [1, с. 60–84].

Витамин D обладает большим спектром «неклассических» эффектов. Он вызывает замедление пролиферативной деятельности и ангиогенеза, усиление продукции инсулина и кателицидинов (противомикробных пептидов), снижение уровня ренина. Активная его форма выполняет противовоспалительную, антибактериальную и многие другие функции. Установлено, что кальцитриол оказывает ингибирующее действие на продукцию Т-хелперами 1-го типа цитокинов, индуцирующих воспалительные процессы. В то же время он повышает выработку Т-хелперами 2-го типа цитокинов с противовоспалительным действием [2, 3].

Немаловажно значение витамина D и в поддержании репродуктивного здоровья женщины. В первую очередь его влияние заключается в реализации синтеза гормонов стероидной природы, стимулирующих созревание фолликулов и эндометрия [3, 4]. Вместе с тем установлено, что витамин D играет значительную роль не только в обеспечении нормальной fertильности, но и влияет на состояние женского организма в период перименопаузы. В перименопаузальном периоде на фоне гипоэстрогенемии у многих женщин появляются ранневременные климактерические расстройства в

виде вазомоторных (приливы жара, гипергидроз) и психосоматических (раздражительность, плаксивость, нарушения сна) симптомов. Причиной возникновения данных симптомов является дисфункция гипоталамических структур и изменения в лимбической системе, что приводят к появлению эмоциональных, поведенческих и когнитивных расстройств [5].

Патофизиологические аспекты приливов жара до сих пор до конца не изучены. Субъективно прилив ощущается как резко возникающее повышение температуры кожи груди, шеи и лица. Средняя продолжительность прилива – от 1 до 5 мин, при этом нередко отмечается потливость, озноб, тревожность, тахикардия. В основе развития приливов лежит дисфункция центра терморегуляции, расположенного в гипоталамусе. Гипоталамус, как известно, выделяет гормоны и нейропептиды и регулирует такие функции, как ощущение голода и жажды, терморегуляцию организма, половое поведение, сон и бодрствование (циркадные ритмы). Исследования последних лет показали, что гипоталамус играет важную роль и в регуляции высших функций, таких как память и эмоциональное состояние, и тем самым участвует в формировании различных аспектов поведения. Нейропептидами, которые влияют на процессы терморегуляции, являются норадреналин и серотонин. Увеличение уровня норадреналина и снижение уровня серотонина сопровождаются повышением температуры тела с развитием вазодилатации и ощущений, характерных для прилива жара. Установлено, что серотонин и эндорфины ингибируют продуцирование норадреналина в головном мозге, а уменьшение содержания эстрогенов в плазме крови вызывает падение концентрации серотонина и эндорфинов, что приводит к ослаблению их тормозного влияния на секрецию норадреналина [6].

Лечение приливов жара с использованием ингибиторов обратного захвата серотонина показало достаточно высокую эффективность, сопоставимую с назначением менопаузальной гормональной терапии (МГТ), что было доказано в клиническом исследовании Н.П. Лапочкиной и соавт. в 2015 г. с участием двух групп пациенток в возрасте 45–55 лет. Одна группа пациенток с климактерическим синдромом получала терапию ингибитором обратного захвата серотонина (препарат, содержащий пароксетин), а другая группа – МГТ (эстрадиол трансдермально). Сравнительная оценка динамики показателей ранневременных климактерических симптомов среди обследованных выявила клиническую эффективность пароксетина в виде снижения тяжести приливов и тревоги, уменьшения выраженности проявлений депрессии у обследованных пациенток. Однако эффект от назначения МГТ был более выраженным, что по-прежнему позволяет считать МГТ «золотым стандартом» в лечении климактерического синдрома. Вместе с тем полученные результаты подтверждают возможность лечения приливов жара с использованием ингибиторов обратного захвата серотонина у пациенток с климактерическим синдромом и противопоказаниями к МГТ, а также у пациенток, отвергающих гормонотерапию [7].

Уровень витамина D может влиять на интенсивность обратного захвата серотонина. Так, в эксперименте, проведенном на культуре серотонинергических нейронов крысы, было выявлено, что при оптимальном уровне витамина D интенсивность обратного захвата серотонина снижается, а также снижается экспрессия гена фермента монааминооксидазы-А (MAO-A), разрушающего структуру серотонина [8]. А в исследовании R.P. Patrick, B.N. Ames в 2014 г. был установлен еще один механизм влияния витамина D на уровень серотонина: активная форма витамина D активирует транскрипцию гена синтеза серотонина, при этом происходит активация триптофан-гидроксилазы-2, катализирующей реакцию синтеза серотонина [9].

Заслуживает внимания исследование M. Askin et al. 2019 г., в котором после обследования женщин перименопаузального возраста, включающего определение уровня витамина D в крови в связи с выявленным его дефицитом, назначали терапию 25-ОН-кальцитриолом. При этом отмечено, что пациентки с наиболее выраженным дефицитом витамина D демонстрировали более интенсивные проявления климактерического синдрома: часто возникающие приливы жара и сокращение времени сна [10]. В данном исследовании также установлено, что при наличии достаточных ресурсов витамина D в организме женщины снижается риск возникновения расстройств сексуальной сферы, тогда как дефицит витамина D вызывает снижение либido посредством подавления продукции эндотелиального оксида азота и тестостерон-ассоциированных гормонов [10].

Одним из характерных проявлений ранней перименопаузы являются изменения настроения и психического статуса. Известно, что возникновение депрессии часто приходится на моменты гормонального дисбаланса: предменструальное напряжение, беременность, климактерический период. По результатам опросов, многие женщины перименопаузального возраста отмечают у себя пессимистичное настроение, тревожность, негативные длительные размышления, тенденцию к хроническому переживанию негативных эмоций. Часто подобные симптомы коррелируют с проявлением соматических расстройств, появляющихся в период перименопаузы, и этой проблеме было посвящено исследование J.T. Bromberger, C.N. Epperson в 2018 г. Установлено, что эндокринные изменения, ведущие к менопаузе и влияющие на многие ткани и биологические системы, включают и изменения в головном мозге. Причиной возникновения депрессии оказываются генетически детерминированные изменения в эстрогеновых рецепторах, а также ферментах метаболизма половых стероидов [11].

Низкие значения содержания серотонина могут стать причиной развития болезни Альцгеймера. Поэтому нормализацию уровня кальциферола (витамина D) в перименопаузальном периоде можно рассматривать не только как профилактику ухудшения настроения, но и как профилактику серьезных неврологических заболеваний [7, 8].

Данные о значимости кальциферола подтверждают также исследования E.M. Brouwer-Brolsma et al. в 2018 г.,

в которых показано, что люди с генетическими нарушениями и полиморфизмом рецепторов к кальциферолу в большей мере подвержены депрессивным расстройствам по сравнению с неимеющими таких нарушений [11].

Согласно данным O.I. Okereke и A. Singh, 2016 г., кальциферол должен быть неотъемлемой частью витаминотерапии у больных с депрессией, так как существует несколько механизмов, посредством которых витамин D влияет на настроение человека. Рецепторы к активной форме витамина D обнаружены в более чем 30 типах клеток, в том числе и в нейронах, которые являются основной составляющей головного мозга, включая области, ответственные за регуляцию настроения и поведения: в лимбической системе, гиппокампе, префронтальном участке коры головного мозга [12].

Важную роль в патофизиологии депрессии играет и повышение концентрации внутриклеточных ионов кальция в тормозных нейронах путем активации сигнального пути инозитол-3-фосфата. Действие кальциферола при этом направлено на снижение концентрации свободных ионов кальция, при этом и уровень внутриклеточного кальция становится ниже. Факт нормализации функции нейронов в присутствии витамина D отмечен также в работе M.J. Berridge в 2017 г. [13]. Автор приводит данные о связи развития депрессии с наличием хронического воспаления в организме. Повышение уровней таких цитокинов, как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкин-6, может способствовать возникновению депрессии. Кроме того, повреждающее действие на нейроны оказывают и активные формы кислорода, образующиеся в процессе воспалительных реакций. Активные формы кислорода также снижают уровень глутатиона – одного из основных антиоксидантов, присутствующих в нейронах. Нормализация уровня витамина D оказывает ингибирующее действие на продукцию провоспалительных цитокинов путем редукции экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Противовоспалительное действие витамина D проявляется и в фунгицидной его активности в отношении гриба *Candida albicans*, что может быть связано с жирорастворимостью витамина D и способностью изменять целостность клеточной мембрany [13, 14].

Заслуживают внимания результаты исследования Т.В. Ячинской в 2017 г., в котором обследовали три группы женщин в период ранней постменопаузы. У всех пациенток выявлен дефицит витамина D. Двум группам женщин был назначен ежедневный прием препарата, содержащего эргокальциферол, а пациентки из третьей группы по разным причинам витамин D во время проведения исследования не принимали. Одновременно с этим всем исследуемым назначили менопаузальную гормональную терапию. Изменения в своем эмоциональном и физическом состоянии пациентки фиксировали, самостоятельно заполняя шкалы русскоязычной версии опросника SF-361 (Health Status Survey), где собраны основные составляющие физического и психического здоровья человека [15].

По завершении исследования, длившегося более двух месяцев, были получены следующие результаты: в пер-

вых двух группах было замечено значительное улучшение по показателям физического самочувствия, социальных взаимоотношений и эмоционального состояния. Пациенткам третьей группы для значительного улучшения данных характеристик понадобилось более длительное время, чем пациенткам первой и второй групп. В результате уровни показателей жизненной активности и психологического спокойствия в первые три месяца от начала лечения значительно выросли у пациенток первой и второй групп, получавших МГТ и витамин D. У пациенток третьей группы, получавших только МГТ, показатели жизненной активности и психологического спокойствия были в течение всего периода наблюдения достоверно ниже. Авторы пришли к выводу, что добавление к МГТ витамина D особенно необходимо женщинам с повышенной утомляемостью, при сниженной оценке показателей своего здоровья, снижении физической активности, а также наличии депрессии и тревожных переживаний, так как нормализация уровня витамина D улучшает качество жизни на момент лечения и в перспективе [15].

M.H. Vitaterna et al. в 2001 г. установили, что ежедневный цикл сна и бодрствования контролируется циркадными ритмами, различными видами нейронов, гормонами гипоталамуса и сигналами окружающей среды (смена времени суток). В норме взрослому человеку необходим сон в течение 7–8 ч в сутки [16]. А по данным исследований Я.И. Левина и соавт. в 2005 г., изучавших структуры сна у пациентов старше 50 лет, у женщин отмечается большее количество пробуждений за ночь, меньше представлены глубокие стадии в фазах быстрого и медленного сна, а первая стадия медленноволновой фазы увеличена. В целом в возрасте старше 50 лет отмечается ухудшение эффективности сна [17]. Большинство проявлений расстройств сна возникает в связи с низким уровнем эстрогенов у женщин в перименопаузальном периоде. Есть данные, что нормальный уровень эстрогенов влияет на качество фазы быстрого сна: удлиняет ее, ускоряет процесс засыпания, снижает количество внезапных пробуждений, продлевает общее время сна. Не стоит забывать и о роли эстрогенов в установлении здоровых терморегуляторных механизмов. При нарушениях терморегуляции отмечается фрагментация сна и увеличение поверхностных его стадий. Мелатонин выполняет гомеостатическую функцию в области терморегуляторных процессов, поэтому некоторые авторы рекомендуют мелатонин как вспомогательное средство при лечении приливов жара и как средство для нормализации сна в пери- и постменопаузе [17].

Нарушения сна (долгое засыпание, частые пробуждения, бессонница) многие женщины начинают ощущать в возрасте старше 40 лет. В 2015 г. E.W. Freeman et al. пришли к выводу, что часто эти нарушения бывают ассоциированы с приливами, которые могут влиять как на погружение в сон, так и на способность оставаться в состоянии сна [18]. Установлено, что витамин D участвует в нормализации процессов сна и бодрствования в тех случаях, когда нарушения сна были вызваны патологией в мелато-

нинергической регуляции. Более того, эти нарушения могут быть вызваны дефицитом кальциферола как важного звена метаболизма гормонов циркадных ритмов гипоталамуса. Так, согласно данным клинического исследования S. Slow et al. в 2014 г., участниками которого были пациенты, находящиеся в стрессовой ситуации, витамин D оказывает положительное терапевтическое действие только в тех случаях, когда нарушение сна вызвано органическими изменениями гомеостаза, но при этом не задействованы психогенные факторы [19]. Метаанализ, проведенный в 2018 г. в Китае, также подтвердил взаимосвязь между нарушениями сна и низким уровнем кальциферола. Исследование показало, что дефицит активной формы витамина D является фактором риска возникновения нарушений сна, однако все механизмы влияния витамина D на качество сна до конца не изучены. Вместе с тем доказано, что дефицит витамина D способен вызывать появление хронической боли, наличие которой также негативно влияет на качество сна [16].

В 2018 г. A.B. Самойлова и соавт. пришли к выводу, что рецепторы к витамину D (VDR) находятся во множестве тканей, в женской репродуктивной системе они широко представлены в тканях миометрия, эндометрия, овариальных тканях, плаценте, молочных железах [20]. VDR является стероидом ядерного рецептора и внутриклеточного фактора транскрипции. Регуляция его экспрессии представляет собой один из основных механизмов, посредством которых клетки-мишени реагируют на кальцитриол так, что полиморфизмы этого рецептора изменяют обычный режим функционирования. Изучение полиморфизма VDR в данный момент находится в состоянии прогресса, новые открытия в этой области еще совершаются.

Дефицит кальциферола в климактерическом периоде может значительно повлиять на раннее возникновение постменопаузального остеопороза. Заслуживает внимания публикация результатов клинического исследования D. Boroń et al. в 2015 г., в котором участвовали 505 женщин постменопаузального и 295 женщин репродуктивного возраста [21]. В группе женщин постменопаузального возраста 314 пациентки страдали от остеопороза, а у 110 обнаружена остеопения. Все пациентки были обследованы на предмет полиморфизма гена рецептора к витамину D посредством проведения ПЦР-диагностики, в результате были получены статистически значимые доказательства взаимосвязи возникновения остеопороза и остеопении с полиморфизмом VDR. Однако необходимо учитывать, что нарушения всасывания кальция в кишечнике также затрудняют выполнение функций кальциферола в регуляции фосфорно-кальциевого обмена [21].

Низкий уровень кальциферола в организме и полиморфизм VDR могут стать фактором риска для возникновения аутоиммунных заболеваний, т. к. активация рецептора к витамину D служит сигналом для запуска в иммунных клетках таких процессов, как пролиферация, апоптоз и активация иммунных клеток. Генетический полиморфизм VDR ассоциирован с такими патологиями, как рас-

сеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, диабет 1-го типа. Поэтому, согласно мнению G. Bizzaro et al. в 2017 г., необходимы дальнейшие исследования по изучению полиморфизма VDR, которые позволяют разработать стратегию терапии дефицита кальциферола [22].

Эффективность курсового приема витамина D для профилактики и лечения дефицита и недостаточности витамина D доказана многочисленными международными исследованиями. Чтобы предотвратить развитие дефицита витамина D, суточная норма его потребления для лиц в возрасте 18–50 лет должна составлять не менее 600–800 МЕ, а после достижения 50-летнего возраста желательно увеличить суточную норму до 800–1000 МЕ. При лечении гиповитаминоза по витамину D предпочтительно назначение препаратов холекальциферола. В России доступными являются водорастворимые и жирорастворимые (масляные) формы препаратов, содержащие витамин D. Наиболее известными водорастворимыми формами витамина D являются Аквадетрим®, Космо-D3®, Компливит-АкваD3® и др., а среди масляных растворов – Вигантол®, Д-Сан®, Минисан® и др. Витамин D может применяться как для лечения, так и для профилактики. Водная форма – это мицеллированный раствор, а мицеллообразование (т. е. формирование нанодисперсной эмульсии) играет ключевую роль для усвоения витамина D из пищевых продуктов и фармакологических препаратов. Водорастворимые формы витамина D поступают в организм уже в готовом для усвоения виде, поэтому биодоступность их выше, чем масляного раствора. Водорастворимая форма весьма эффективна для коррекции гиповитаминоза витамина D, особенно у пациентов с нарушением всасывания жиров (при гипофункции печени, желчных путей, муковисцидозе). Эффект при применении водорастворимого препарата сохраняется до 3 мес., а масляного – до 1–1,5 мес. [23]. В состав 1 мл раствора Аквадетрим® (30 кап.) входит 15 000 МЕ активного вещества (т. е. в 1 капле – 500 МЕ)¹. Космо-D3 выпускается в таблетках (в 1 таб. – 1 000 МЕ) для рассасывания, которые можно не запивать водой². Масляные растворы витамина D – это растительный жир, в котором растворен холекальциферол. Любой препарат масляного раствора витамина D проходит все стадии переваривания жиров. Биодоступность масляной формы витамина D будет зависеть от состояния желудочно-кишечного тракта и приема пищи. В 1 мл раствора Вигантол® – 20 000 МЕ (в 1 капле – 500 МЕ)³. При дефиците витамина D (концентрация в сыворотке крови – менее 20 нг/мл) рекомендуется назначать в начале лечения суммарную насыщающую дозу холекальциферола, равную 400 000 МЕ, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы. Пациентам с недостаточностью витамина D (концентрация в сыворотке крови от 20 до 30 нг/мл) рекомендуют назначать суммарную дозу, равную 200 000 МЕ. Пациентам с нарушением пищеварения, когда мицелли-

рование в кишечнике резко снижено, рекомендуется назначать водорастворимые формы витамина D. Применение препаратов активных метаболитов витамина D, например альфакальцидола (1α-гидроксивитамин D3), к которым относят препарат Альфа Д3-Тева®, рекомендуется пациентам, страдающим остеопорозом, остеодистрофией при хронической почечной недостаточности, гипопаратиреозом и др. Данный препарат рекомендуется применять только по назначению врача и с осторожностью при нефролитиазе, атеросклерозе, у пациентов с повышенным риском развития гиперкальциемии. Альфа Д3-Тева® противопоказан беременным и в период грудного вскармливания⁴. К препаратам, содержащим активные метаболиты витамина D, относятся также препараты, содержащие кальцитриол (Кальцитриол®, Остеотриол®, Рокальтрол® и др.), которые назначают пациентам с почечной остеодистрофией при хронической почечной недостаточности, при постменопаузальном остеопорозе, гипопаратиреозе и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования последних лет показали, что витамин D играет огромную роль в течении множества процессов, и недостаток его может повлечь за собой тяжелые последствия. Данный витамин принимает участие в регуляции иммунных процессов, терморегуляции, нормализации психических функций, регуляции цикла сна и бодрствования. Немаловажную роль в регуляции этих процессов играет серотонинергическая система, а витамин D принимает участие в синтезе серотонина и белка – транспортера серотонина, а также под его действием снижается экспрессия моноаминооксидазы-А – фермента, вызывающего деградацию серотонина. Действие кальциферола на метаболизм серотонина по своему результату сходно с действием ингибиторов обратного захвата серотонина, которые используются в терапии приливов жара. Включение в состав комплексной терапии витамина D (при его дефиците) помогает справиться с депрессиями и бессонницей. Нормальный запас витамина D обеспечивает поддержание оптимальной концентрации внутриклеточного кальция в нервных клетках, что снижает вероятность развития депрессии. В период перименопаузы, помимо нормализации физического состояния здоровья, необходимо поддержание психической его составляющей. Доказано, что прием витамина D в добавление к менопаузальной гормональной терапии позволяет быстрее улучшить эмоциональный фон, сексуальную функцию и качество жизни. Но все же есть случаи, когда прием витамина D не вызывает позитивных изменений. Чаще всего это связано с полиморфизмом рецепторов к витамину D. Проблема нуждается в дальнейшем изучении, так как четко сформулированной тактики лечения в таких ситуациях пока еще нет.



Поступила / Received 06.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 03.08.2020

Принята в печать / Accepted 15.09.2020

¹ Регистр лекарственных средств России. РЛС. 2000-2020.

² Там же.

³ Там же.

⁴ Регистр лекарственных средств России. РЛС. 2000-2020.

Список литературы

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К. и др. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. М.; 2015. Режим доступа: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>.
- Савченко Т.Н., Дергачёва И.А., Озолина Л.А. Современный взгляд на влияние витамина D на здоровье женщины. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2019;6(2):73–79. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38246482>.
- Баклейчева М.О., Ковалева И.В., Бесpalова О.Н., Коган И.Ю. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщины. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(3):4–19. doi: 10.17816/IOWD6734-19.
- Аполихина И.А., Куликов И.А. Влияние гормона D на здоровье женщин. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2018;(4):44–46. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vliyanie_gormona_d_na_zdorove_zhenshchin.html.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. (ред.). *Гинекология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441527.html>.
- Дикк Г.Б. Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения – ключ к пониманию альтернативного патогенетического лечения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;1(1):57–64. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-57-64.
- Лапочкина Н.П., Маташева А.В., Крупенина Е.А. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина при климактерическом синдроме. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2015;20(4):34–38. Режим доступа: <https://vestnik-ivgma.ru/issues/45/publications/997?locale=ru>.
- Sabir M.S., Haussler M.R., Mallick S., Kaneko I., Lucas D.A., Haussler C.A. et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (*SERT*) and degradation (*MAO-A*) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018;(13):19. doi: 10.1186/s12263-018-0605-7.
- Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *Faseb J.* 2014;28(6):2398–2413. doi: 10.1096/fj.13-246546.
- Askin M., Koc E.M., Soyoz M., Aksun S., Aydogmus S., Sozmen K. Relationship between Postmenopausal Vitamin D Level, Menopausal Symptoms and Sexual Functions. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(9):823–827. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.823.
- Bromberger J.T., Epperson C.N. Depression During and after the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):663–678. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.007.
- Okereke O.I., Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J Affect Disord.* 2016;198:1–14. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.022.
- Berridge M.J. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2017;69(2):80–92. doi: 10.1124/pr.116.013227.
- Морозова Ю.Е., Тарасова М.А. Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома. *Акушерство и женские болезни*. 2018;67(3):74–82. doi: 10.17816/IOWD67374-82.
- Ячинская Т.В. Менопаузальная гормональная терапия и витамин D у женщин в постменопаузе: качество жизни сегодня и завтра. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017;(3):28–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30079661>.
- Gao Q., Kou T., Zhuang B., Ren Y., Dong X., Wang Q. The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(10):1395. doi: 10.3390/nu10101395.
- Мадаева И.М., Семенова Н.В., Данусевич И.Н., Колесникова Л.И. Климактерический синдром, расстройства сна и мелатонин. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(19):86–93. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26512650>.
- Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health.* 2016;25(4):332–339. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
- Филиченко И.А., Коростовцева Л.С., Свиряев Ю.В. Возможности применения препаратов витамина D в коррекции нарушений сна. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(35):24–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36415172&>.
- Самойлова А.В., Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Гунин А.Г., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Экспрессия рецепторов к витамину D в клетках эндометрия у пациенток с прэзлямпсиями. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):108–111. doi: 10.1716/repro201824041108.
- Boron D., Kamiński A., Kotrych D., Bogacz A., Uzar I., Mrozikiewicz P.M., Czerny B. Polymorphism of vitamin D₃ receptor and its relation to mineral bone density in perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):1045–1052. doi: 10.1007/s00198-014-2947-3.
- Bizzaro G., Antico A., Fortunato A., Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):438–443. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/287886260>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека*. 2015;(1):28–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=2291170>.

References

- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.YA., Belyaeva Z.H.E., Dzeranova L.K. et al. *Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention: clinical recommendations*. Moscow; 2015. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>.
- Savchenko T.N., Dergacheva I.A., Ozolina L.A. Actual view on the vitamin D effect on women's health. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019;6(2):73–79. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38246482>.
- Bakleycheva M.O., Kovaleva I.V., Bespalova O.N., Kogan I.Yu. The effect of vitamin D on women's reproductive health. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):4–19. (In Russ.) doi: 10.17816/IOWD6734-19.
- Apolikhina I.A., Kulikov I.A. Influence of Hormone D on Women's Health. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endocrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2018;(4):44–46. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vliyanie_gormona_d_na_zdorove_zhenshchin.html.
- Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskii V.E., Manukhin I.B. (eds.). *Gynecology: National Guidelines*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1008 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441527.html>.
- Dikke G.B. Menopausal syndrome: associated symptoms and their mechanisms are the keys to comprehend alternative pathogenic treatment. *RMZh. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;(1):57–64. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-57-64.
- Lapochkina N.P., Matasheva A.V., Krupenina E.A. Selective inhibitors of serotonin reverse capture in the correction of psycho-vegetative disorders in women with climacteric syndrome. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2015;20(4):34–38. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-ivgma.ru/issues/45/publications/997?locale=ru>.
- Sabir M.S., Haussler M.R., Mallick S., Kaneko I., Lucas D.A., Haussler C.A. et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (*SERT*) and degradation (*MAO-A*) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018;(13):19. doi: 10.1186/s12263-018-0605-7.
- Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *Faseb J.* 2014;28(6):2398–2413. doi: 10.1096/fj.13-246546.
- Askin M., Koc E.M., Soyoz M., Aksun S., Aydogmus S., Sozmen K. Relationship between Postmenopausal Vitamin D Level, Menopausal Symptoms and Sexual Functions. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(9):823–827. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.823.
- Bromberger J.T., Epperson C.N. Depression During and after the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):663–678. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.007.
- Okereke O.I., Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J Affect Disord.* 2016;198:1–14. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.022.
- Berridge M.J. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2017;69(2):80–92. doi: 10.1124/pr.116.013227.
- Морозова Ю.Е., Тарасова М.А. Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома. *Акушерство и женские болезни*. 2018;67(3):74–82. doi: 10.17816/IOWD67374-82.
- Ячинская Т.В. Менопаузальная гормональная терапия и витамин D у женщин в постменопаузе: качество жизни сегодня и завтра. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017;(3):28–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30079661>.
- Gao Q., Kou T., Zhuang B., Ren Y., Dong X., Wang Q. The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(10):1395. doi: 10.3390/nu10101395.
- Мадаева И.М., Семенова Н.В., Данусевич И.Н., Колесникова Л.И. Климактерический синдром, расстройства сна и мелатонин. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(19):86–93. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26512650>.
- Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health.* 2016;25(4):332–339. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
- Филиченко И.А., Коростовцева Л.С., Свиряев Ю.В. Возможности применения препаратов витамина D в коррекции нарушений сна. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(35):24–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36415172&>.
- Самойлова А.В., Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Гунин А.Г., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Экспрессия рецепторов к витамину D в клетках эндометрия у пациенток с прэзлямпсиями. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):108–111. doi: 10.1716/repro201824041108.
- Boron D., Kamiński A., Kotrych D., Bogacz A., Uzar I., Mrozikiewicz P.M., Czerny B. Polymorphism of vitamin D₃ receptor and its relation to mineral bone density in perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):1045–1052. doi: 10.1007/s00198-014-2947-3.
- Bizzaro G., Antico A., Fortunato A., Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):438–443. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/287886260>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека*. 2015;(1):28–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=2291170>.
- serotonin reuptake transport (*SERT*) and degradation (*MAO-A*) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018;(13):19. doi: 10.1186/s12263-018-0605-7.
- Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *Faseb J.* 2014;28(6):2398–2413. doi: 10.1096/fj.13-246546.
- Askin M., Koc E.M., Soyoz M., Aksun S., Aydogmus S., Sozmen K. Relationship between Postmenopausal Vitamin D Level, Menopausal Symptoms and Sexual Functions. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(9):823–827. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.823.
- Bromberger J.T., Epperson C.N. Depression During and after the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):663–678. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.007.
- Okereke O.I., Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J Affect Disord.* 2016;198:1–14. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.022.
- Berridge M.J. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2017;69(2):80–92. doi: 10.1124/pr.116.013227.
- Морозова Ю.Е., Тарасова М.А. The physiological role of vitamin D and the significance of its deficiency in the pathogenesis of climacteric syndrome. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. (In Russ.) 2018;67(3):74–82. doi: 10.17816/IOWD67374-82.
- Yachinskaya T.V. Menopausal hormone therapy and vitamin D in postmenopausal women: the quality of life today and in future. *Dalnevostochny meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*. 2017;(3):28–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30079661>.
- Gao Q., Kou T., Zhuang B., Ren Y., Dong X., Wang Q. The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(10):1395. doi: 10.3390/nu10101395.
- Мадаева И.М., Семенова Н.В., Данусевич И.Н., Колесникова Л.И. Climacteric Syndrome, Sleep Disorders and Melatonin. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016;(19):86–93. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26512650>.

18. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health.* 2016;25(4):332–339. doi: 10.1089/jwh.2015.5556.
19. Filchenko I.A., Korostovtseva L.S., Sviryaev Yu.V. Opportunities of pharmacological therapy with vitamin d for management of sleep disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2018;(35):24–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36415172&.>
20. Samoylova A.V., Vasilyeva E.N., Maltseva L.I., Gunin A.G., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Vitamin D receptors expression in endometrial cells in patients with preeclampsia. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(4):108–111. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201824041108.
21. Boroń D., Kamiński A., Kotrych D., Bogacz A., Uzar I., Mrozikiewicz P.M., Czerny B. Polymorphism of vitamin D₃ receptor and its relation to mineral bone density in perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):1045–1052. doi: 10.1007/s00198-014-2947-3.
22. Bizzaro G., Antico A., Fortunato A., Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):438–443. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28786260/>.
23. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V. Features of pharmacology of the micelle-based water-soluble form of vitamin D. *Farmateka.* 2015;(1):28–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=2291170>.

Вклад авторов

Концепция статьи – Озолиня Л.А., Савченко Т.Н.

Написание текста – Озолиня Л.А.

Обзор литературы – Озолиня Л.А., Сафонина М.А., Оверко А.В.

Перевод на английский язык – Оверко А.В., Сафонина М.А.

Contribution of authors

Concept of article – Lyudmila A. Ozolina, Tatyana N. Savchenko

Text development – Lyudmila A. Ozolina

Literature review – Lyudmila A. Ozolina, Marina S. Safonina, Aleksey V. Overko

Translation into English – Aleksey V. Overko, Marina S. Safonina

Информация об авторах:

Озолиня Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: ozolina@yandex.ru

Савченко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: 12111944t@mail.ru

Сафонина Марина Сергеевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: marixie.s@gmail.com

Оверко Алексей Вячеславович, студент 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: leha.overko@yandex.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Ozolina, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: ozolina@yandex.ru

Tatyana N. Savchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 12111944t@mail.ru

Marina S. Safonina, 4th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: marixie.s@gmail.com

Aleksey V. Overko, 4th year student of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: leha.overko@yandex.ru

Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе

Е.В. Тихомирова, ORCID: 0000-0002-2977-323X, e-mail: heltik03@gmail.com

В.Е. Балан, ORCID: 0000-0002-2364-6838, e-mail: balanmed@gmail.com

О.С. Фомина-Нилова, ORCID: 0000-0003-4956-6681, e-mail: ru_bella@mail.ru

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии; 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22

Резюме

При наступлении менопаузы одновременно с вазомоторными начинают проявляться урогенитальные симптомы: болезненность, зуд и сухость во влагалище, диспареуния и т. д. Развитие атрофических изменений в урогенитальном тракте резко снижает качество жизни и является фактором риска развития рецидивирующих инфекций мочевых путей. Более 60% женщин в постменопаузе, не принимающих системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ), страдают проявлениями урогенитальной атрофии.

В статье рассматриваются различные методы лечения генитоуринарного синдрома (ГУМС), оценивается их эффективность. В качестве первой линии терапии рекомендуются негормональные смазочные гели. При средней и тяжелой степени вульвовагинальной атрофии и при отсутствии противопоказаний применяют локальное интравагинальное введение эстрогенов. Женщины, страдающие эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями, могут использовать низкие дозы локальных эстрогенов на фоне приема тамоксифена. Представлены и новые перспективные средства для лечения ГУМС: оспемифен – пероральный активный селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), лазерная терапия, дегидроэпиандростерон. Несмотря на то что урогенитальная атрофия является распространенным заболеванием, частота применения локальных эстрогенов в качестве терапии низкая. Основные принципы лечения урогенитальной атрофии – облегчение симптомов и восстановление нормального кровоснабжения в стенке и слизистой оболочке вагинального эпителия и уретелия. Лечение необходимо начинать рано, а время ответа на терапию будет зависеть от степени исходной атрофии. Вагинальные увлажнятели и смазочные средства могут использоваться в сочетании с натуральными эстрогенами или отдельно от них в случаях, когда существуют медицинские противопоказания к лечению эстрогенами.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, сексуальная дисфункция, негормональные увлажняющие средства, терапия, оспемифен, дегидроэпиандростерон

Для цитирования: Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Фомина-Нилова О.С. Методы лечения генитоуринарного синдрома на современном этапе. *Медицинский совет. 2020;(13):91–96.* doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-91-96.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current treatment options for genitourinary syndrome

Elena V. Tikhomirova, ORCID: 0000-0002-2977-323X, e-mail: heltik03@gmail.com

Vera E. Balan, ORCID: 0000-0002-2364-6838, e-mail: balanmed@gmail.com

Olga S. Fomina-Nilova, ORCID: 0000-0003-4956-6681, e-mail: ru_bella@mail.ru

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology: 22a, Pokrovka St., Moscow, 101000, Russia

Abstract

At the onset of menopause, the urogenital symptoms begin to develop simultaneously with vasomotor symptoms: vaginal soreness, itching and dryness, dyspareunia, etc. The development of atrophic changes in the urogenital tract greatly reduces the quality of life and is a risk factor for the development of recurrent urinary tract infections. More than 60% of postmenopausal women, who do not take systemic menopausal hormone therapy (MHT), suffer from vaginal atrophy experience symptoms.

The article discusses and evaluates effectiveness of various therapies for genitourinary syndrome of menopause (GSM). Non-hormonal lubricating gels are recommended as the first-line therapy. Local intravaginal administration of estrogens is used in moderate to severe vulvovaginal atrophy and in the absence of contraindications. Women with estrogen-dependent cancers can use low doses of local estrogen against the background of Tamoxifen therapy. New promising therapies for GSM are presented: ospemifene, an oral active selective estrogen receptor modulator (SERM), laser therapy, dehydroepiandrosterone.

Even though the urogenital atrophy is a common disease, administration frequency of local estrogens as therapy is low. Basic principles for treatment of urogenital atrophy include alleviation of symptoms and restoration of normal blood supply to the vaginal epithelium and urothelium wall and mucous membrane. The therapy should be initiated early and the response time to therapy will depend on the degree of baseline atrophy. Vaginal moisturizers and lubricants can be used in combination with or separately from natural estrogens in cases when patients have medical contraindications to estrogen treatment.

Keywords: genitourinary menopausal syndrome, sexual dysfunction, non-hormonal moisturizers, therapy, Ospemifene, dehydroepiandrosterone

For citation: Tikhomirova E.V., Balan V.E., Fomina-Nilova O.S. Current treatment options for genitourinary syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(13):91–96. (In Russ.)* doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-91-96.

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

ВВЕДЕНИЕ

При наступлении климакса одновременно с вазомоторными симптомами, еще в период перехода в менопаузу, начинают проявляться урогенитальные симптомы (УГС) (болезненность, зуд и сухость во влагалище, диспареуния), усиливающиеся в период постменопаузы. Развитие атрофических изменений в урогенитальном тракте резко снижает качество жизни, является фактором риска развития рецидивирующих инфекций мочевых путей.

Симптомы генитоуринарного синдрома (ГУМС) (зуд, сухость и болезненность во влагалище, недержание мочи, пролапс органов малого таза) усугубляются по мере снижения уровня эстрогенов.

ГУМС встречается у 30% женщин, достигших 55 лет, и у 75% женщин, достигших 70 лет. Однако частоту атрофических изменений в популяции оценить трудно, поскольку многие женщины воспринимают эти симптомы как неизбежные признаки старения и не обращаются за помощью¹ [1–3].

В среднем более 60% женщин в постменопаузе, не принимающих системную менопаузальную гормональную терапию (МГТ), страдают проявлениями урогенитальной атрофии. Около 25% женщин, получающих низкодозированную системную МГТ, продолжают испытывать симптомы урогенитальной атрофии [4]. Большинство пациенток неохотно обсуждают интимные проблемы со своими докторами, но и весьма низок интерес медицинских работников к этой проблеме. Вопросы о симптомах ГУМС задаются редко, вероятно, потому, что это может привести в дальнейшем к длительным и малоприятным дискуссиям о психосексуальных нарушениях.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ГЕНИТОУРИНАРНОГО СИНДРОМА

Рецепторы к эстрогенам находятся в плоскоклеточном эпителии проксимальной и дистальной уретры, в сфинктере уретры, треугольнике мочевого пузыря [5], крестцово-маточных связках, мышцах тазового дна [6] и влагалищной стенке. Подсчитано, что 1–6% рецепторов к эстрогенам расположено на разных участках урогенитального тракта. Это полностью согласуется с тем, что мочевой пузырь и влагалище развиваются из одного эмбриологического источника – урогенитального синуса, и объясняет наличие как вагинальных, так и мочевых симптомов, связанных с урогенитальным старением, хотя последние очень часто игнорируются и считаются чисто урологическими проявлениями [7]. Дефицит эстрогенов может привести к уменьшению и потере эластичности влагалищной стенки вместе с уменьшением выделений и истончением вагинального эпителия [8, 9]. Отсутствие транссудата усиливает травмирование и истончение вагинального эпителия, увеличивая риск микротравм и развития инфекционных осложнений.

Этот риск возрастает из-за истощения запасов гликогена в клетках вагинального эпителия, уменьшения колонизации лактобактериями, приводящего к повышению рН влагалища и уменьшению естественной кислотности, которая обычно и создает препятствие для развития инфицирования.

Выделения, возникающие вследствие ишемии в атрофичном и истонченном вагинальном эпителии, очень часто ошибочно принимаются за проявления инфекции, но это исключается при правильно проведенном обследовании, поскольку при аэробной инфекции симптомы сопровождаются неприятным запахом. Точно так же и болезненность в мочевом пузыре: частота мочеиспусканий и ургентность (неотложность) при мочеиспускании могут быть ошибочно приняты за проявления истинной инфекции мочевыводящих путей, но могут представлять собой и атрофический псевдоцистит. Для дифференциальной диагностики следует использовать анализ средней порции мочи. Эстрогенный дефицит может приводить к сокращению передачи нервных импульсов, изменять чувствительность, так что ранее приятные эротические ощущения теперь могут восприниматься как боль; развитие ишемии вследствие снижения кровотока и количества сосудистых сплетений еще больше усугубляют ситуацию [10].

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТОУРИНАРНОГО СИНДРОМА

Негормональные смазочные гели

Основные принципы лечения урогенитальной атрофии – облегчение симптомов и восстановление нормального кровоснабжения в стенке и слизистой оболочке вагинального эпителия и уретелия. Лечение необходимо начинать рано, а время ответа на терапию будет зависеть от степени исходной атрофии. Большинство авторов согласны с тем, что для достижения максимального улучшения требуется три–четыре месяца, а результаты некоторых работ показывают, что у пациенток с тяжелой степенью атрофии улучшение начинается только после шести месяцев терапии.

Кратковременные, по 3–4 месяца, курсы лечения могут приводить к рецидиву симптомов (болезненности и сухости во влагалище) уже в течение года. В разных странах врачи работают в соответствии с различными клиническими рекомендациями. В большинстве стран локальное применение эстрогенов можно назначать на неопределенный срок с ежегодным обследованием. Это же подтверждается и многими международными рекомендациями: NAMS 2013, 2016, 2017 гг., NICE и др.

Многие негормональные увлажняющие средства являются доступными и безрецептурными. В основном эти препараты представляют собой комбинацию защитных средств и увлажнителей на водорастворимой основе и используются при сухости во влагалище во время полового акта. Однако они не обеспечивают долговременного эффекта и не восстанавливают нормальную микрофлору [11, 12]. Некоторые увлажнители изготавливаются на основе масла и на водорастворимой основе и

¹ Амирова Ж.С. Оптимизация диагностики и лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин с урогенитальными расстройствами в климактерии: дис ... на соискание ученой степени канд. мед. наук. 152 с.

могут использоваться одновременно, в этом случае получается эффект «двойного скольжения», так как масло и вода не смешиваются. Некоторые увлажнители являются гидрофильтрными, задерживают воду и помогают удерживать влагу в поверхностных клетках эпителия влагалища для увеличения продолжительности эффекта. Также влагалищные увлажнители могут использоваться в сочетании с эстрогенами. Недавнее исследование показало различие между некоторыми из имеющихся в продаже увлажняющих средств. Было предложено выбрать продукты, которые имеют оптимально сбалансированную осмолярность и pH, поскольку они более физиологически похожи на естественные вагинальные выделения [13]. Смазочные материалы и увлажнители особенно актуальны для женщин с наличием абсолютных противопоказаний к применению эстрогенов, например для пациенток с раком молочной железы, принимающих ингибиторы ароматазы (ИА).

Тем женщинам, которые живут половой жизнью, можно рекомендовать использовать увлажнители на основе масла для сохранения целостности и, соответственно, эффективности презервативов. Это особенно важно в период ранней постменопаузы, когда беременность еще возможна, а также необходимо для профилактики заболеваний, передающихся половым путем [14]. Например, интимный гель-смазка Durex® Naturals (Нейчураулз) – легкий и нежный лубрикант, довольно жидкой консистенции, прозрачный, нелипкий и немаслянистый, с нейтральным ароматом. В состав данного геля на водной основе не входят ароматизаторы и красители, которые могут способствовать раздражению нежной, чувствительной кожи интимной зоны, он не содержит эстриол, поэтому может применяться женщинами, которым противопоказана гормональная терапия, в том числе локальная, и может использоваться с презервативами.

Гормональные препараты

Итак, первой линией терапии ГУМС является применение негормональных смазочных гелей. Однако если у пациентки остаются жалобы и дискомфорт, а при осмотре выявлена тяжелая степень вульвовагинальной атрофии, то при отсутствии противопоказаний необходимо начать локальное интравагинальное введение эстрогенов и использовать их до тех пор, пока это необходимо (тогда как ранее часто рекомендовалось применять их не больше трех месяцев).

При длительном применении локальных эстрогенов нет риска возникновения гиперплазии эндометрия и, следовательно, нет необходимости в ультразвуковом мониторировании эндометрия или дополнительном назначении прогестагена для защиты эндометрия^{2,3} [15–17].

Абсорбция эстрогена проявляется в наибольшей степени в течение первых нескольких дней лечения, когда в эпителии влагалища выражена атрофия, отмечается

источнение и повышенная кровоточивость его стенки. Как только эпителий восстанавливается, абсорбция локального эстрогена уменьшается, и поэтому можно переходить на более низкие дозы эстрогена, что предотвращает рецидив атрофии.

Локальная терапия урогенитальной атрофии включает использование натуральных эстрогенов в таблетированном виде, в виде колец с эстрадиолом или применение более слабого эстрогена-эстриола в виде крема. При применении эстрадиола в виде таблеток или кольца концентрация его в крови очень низкая и равна или меньше эндогенного уровня эстрадиола у женщин в постменопаузе. Более высокая концентрация его выявляется во время применения эстриола в виде крема [18], но поскольку эстриол является слабым эстрогеном, который не превращается в эстрадиол, системные эффекты его крайне ограничены. Отсутствие системного эффекта эстриола объясняется временем связывания с рецептором, не превышающим 4 ч.

Все пути введения эстрогенов эффективны при лечении урогенитальной атрофии, а препараты вагинального введения с низкой дозой столь же эффективны, как и системная МГТ [19]. Местное лечение следует начинать, как только появляются симптомы урогенитальной атрофии. Низкие дозы вагинальных препаратов эффективны при сухости, зуде во влагалище и диспареунии⁴ [19], они также снижают риск возникновения восходящих инфекций мочевых путей. Установлено, что эстрогены превосходят по эффективности плацебо при лечении недержания мочи, поллакиурии, ноктурии и ургентности. Применение локальных эстрогенов значительно увеличивает емкость мочевого пузыря при первом позыве, максимальный объем мочевого пузыря по уродинамическим критериям [20]. Небольшое рандомизированное исследование показало, что в случае доказанной гиперактивности детрузора М-холинолитики в сочетании с менопаузальной гормональной терапией превосходят эффективность только М-холинолитиков, хотя оба они превосходят эффективность плацебо [21, 22].

В руководстве NICE также отмечено, что атрофические изменения присутствуют и при гиперактивном мочевом пузыре (ГМП), поэтому локальные эстрогены следует назначать в сочетании с М-холинолитиками [22, 23]. Натуральные эстрогены не влияют на результаты лечения стрессового недержания мочи, но в целом наблюдается улучшение уродинамических критериев. Не установлено существенного объективного снижения объема потери мочи при кашле, хотя максимальное давление закрытия уретры значительно увеличивается при терапии эстрогенами⁵ [24]. Отдельные пациентки отмечают неудобство, связанное с использованием жидких или кремообразных препаратов.

Таблетированные формы и кольца, содержащие эстрогены, менее эффективны, чем кремы, но применение крема часто некомфортно из-за необходимости

² Амирова Ж.С. Оптимизация диагностики и лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин с урогенитальными расстройствами в климактерии: дис ... на соискание ученой степени канд. мед. наук. 152 с.

³ NICE Menopause guideline: diagnosis and management [NG23]. November 2015.

⁴ NICE Menopause guideline: diagnosis and management [NG23]. November 2015.

⁵ NICE: Urinary incontinence in women: management Clinical guideline Published: 11 September 2013 nice.org.uk/guidance/cg171.

использования аппликатора. Очевидно, что назначение определенной формы препарата необходимо согласовывать с каждой пациенткой индивидуально [25].

Атрофические изменения в шейке матки могут затруднить оценку проведения онкоцитологического исследования. В возрастной группе, где программа скрининга проводится с пятилетним, а не с трехлетним интервалом, чрезвычайно важно, чтобы образцы цервикальных клеток были достаточными для адекватного исследования.

Более того, пациентки, у которых были выявлены атипичные изменения на шейке матки, вряд ли вернутся для повторного исследования, если при взятии мазка они ощущали болезненность. Цилиндрический эпителий в менопаузе практически исчезает с влагалищной части шейки матки и находится в цервикальном канале, часто возникает атрезия цервикального канала, что затрудняет колпоскопическую оценку. Для подготовки к цервикальному скринингу у женщин в постменопаузе, не принимающих системную МГТ, целесообразно использовать местные эстрогены в течение, по крайней мере, двух-трех месяцев.

Лечение климактерических нарушений у женщин, страдающих эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями (рак молочной железы, тела и шейки матки, рак яичников), представляет особую проблему. Симптомы урогенитальной атрофии – болезненность во влагалище, зуд и диспареуния являются дополнительным психологическим бременем для онкологических больных, качество жизни которых трагически снижено. Большинство онкологов выступают против использования даже вагинальных эстрогенов у женщин, принимающих ингибиторы ароматазы. Но применение низких доз локальных эстрогенов возможно при приеме тамоксифена, так как антиэстрогенный эффект тамоксифена перекрывает системный эффект локального эстрогенола, однако это решение должно приниматься совместно с хирургами и онкологами. Иногда, если симптомы тяжелые и прогноз онкологического заболевания стабильно положительный, можно рассмотреть целесообразность замены у пациентки терапии ингибиторами ароматазы на лечение тамоксифеном и разрешить лечение местными эстрогенами. Это решение принимается вместе с онкологом. Изменения в терапии онкологических больных важны также и по гуманным соображениям, так как на поздних стадиях рака качество жизни является наиболее важным фактором [26]. Доступным средством уменьшения болезненности и других проявлений диспареунии у онкологических пациентов может стать интимная гель-смазка.

Оспемифен⁶

Оспемифен – это пероральный активный селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), который был лицензирован для использования в США с 2013 г. Биологическое действие опосредуется связыванием оспемифена и его основного метаболита с рецепторами эстрогенов. В настоящее время в Европе указывается на

возможность лечения оспемифеном умеренных и тяжелых симптомов атрофии вульвы и влагалища у женщин в постменопаузе, которым не может быть назначена терапия интравагинальными эстрогенами.

Оспемифен может использоваться у женщин с раком молочной железы после завершения лечения, хотя он не был официально изучен для данного показания. Кратковременные исследования показывают его эффективность при симптомах ГУМС [27, 28]. На сегодняшний день проведены клинические исследования с участием 2 500 пациенток, но это данные о применении оспемифена только в течение 12 нед., хотя есть сведения об эффективности и безопасности использования его в течение 52 нед. По-видимому, применение оспемифена безопасно для эндометрия [27, 29], и риск венозной тромбоэмболии минимален [30]. Основными причинами прекращения лечения были приливы (8,5%) и инфекции мочевых путей (6,5%).

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ

Вагинальная лазерная терапия сейчас предлагается в качестве амбулаторного лечения, которое не имеет побочных эффектов и обеспечивает заметное улучшение сексуальной функции. Теория основана на термоаблативном воздействии на стенку влагалища, которое вызывает улучшение синтеза коллагена в вагинальной подслизистой оболочке. Лазерная терапия слизистой оболочки влагалища проводится с использованием аппликаторов, способствующих более быстрому заживлению и регенерации вагинальной стенки. Существуют аппараты как для лазера на углекислом газе [31], так и для инфракрасного или эрбиевого лазера [32, 33].

Результаты лечения демонстрируют уменьшение симптомов атрофии влагалища (диспареунии и сухости), а также отдельных симптомов недержания мочи и склерозирующего лихена. Последние исследования с длительностью наблюдения от 12 до 18 мес. проводились у небольшого числа женщин. Установлено, что для получения лечебного эффекта необходимо три-четыре сеанса по 30 мин. Повторные курсы лечения, как правило, проводятся через год. Полагают, что женщины с хорошим качеством коллагена реагируют быстрее [33], и лазерная терапия эффективнее в сочетании с локальными эстрогенами [31]. Побочные явления, в том числе ожоги, изменения менструального цикла, выделения из влагалища и развитие недержания мочи отмечены у 11% женщин. Лазерная терапия эффективнее при начале ее применения в перименопаузе или при появлении первых симптомов. Однако существуют работы, доказывающие неблагоприятное воздействие лазера на слизистую стенку влагалища [34, 35].

Дегидроэпиандростерон (DHEA)⁷

Дегидроэпиандростерон не оказывает системного влияния и во влагалище преобразуется в эстроген и андроген, первые исследования его выглядят многообе-

⁶ Препарат не зарегистрирован в России.

⁷ Препарат не зарегистрирован в России.

щающими. Он еще не зарегистрирован в Великобритании и России, и нет данных, подтверждающих его безопасность у пациенток с раком молочной железы в анамнезе. Также пока нет данных о его эффективности при гиперактивном мочевом пузыре.

Таким образом, несмотря на то что урогенитальная атрофия – распространенное заболевание, однако частота применения локальных эстрогенов для его лечения остается низкой. Все формы препаратов эстрогенов для локального применения эффективны, и поэтому следует учитывать предпочтение пациентки. Местное лечение эстрогенами является безопасным с точки зрения венозной тромбоэмболии и риска развития рака эндометрия и

молочной железы. Лечение следует продолжать длительно, так как после прекращения терапии возникает рецидив симптомов урогенитальной атрофии в любом сочетании. Вагинальные увлажнятели и смазочные средства могут использоваться в сочетании с натуральными эстрогенами или отдельно от них в тех случаях, когда существуют медицинские противопоказания к лечению эстрогенами. Появляется информация о новых методах лечения, однако данных об их эффективности и безопасности еще очень мало.

Поступила / Received 07.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2020
Принята в печать / Accepted 01.09.2020



Список литературы / References

- Pitkin J. BMS – Consensus statement. *Post Reprod Health.* 2018;24(3):133–138. doi: 10.1177/2053369118795349.
- Levine K.B., Williams R.E., Hartmann K.E. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause.* 2008;15(4):661–666. doi: 10.1097/gme.0b013e31815a5168.
- Sarrel P.M. Effects of hormone replacement therapy on sexual psychophysiology and behavior in postmenopause. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000;9(S1):25–32. doi: 10.1089/152460900318830.
- Dennerstein L., Randolph J., Taffe J., Dudley E., Burger H. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril.* 2002;77(4):42–48. doi: 10.1016/S0015-0282(02)03001-7.
- Van Geelen J.M., van de Weijer P.H.M., Arnolds H.Th. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50–75 years. *Int Urogynecol J.* 2000;11:9–14. doi: 10.1007/pl000004023.
- Davila G.W., Singh A., Karapanagiotou I., Woodhouse S., Huber K., Zimberg S. et al. Are women with urogenital atrophy symptomatic? *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):382–388. doi: 10.1067/mob.2003.23.
- Notelovitz M., Funk S., Nanavati N., Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002;99(4):556–562. doi: 10.1016/S0029-7844(01)01385-0.
- Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010;13(6):509–522. doi: 10.3109/13697137.2010.522875.
- Portman DJ., Gass M.L.S. 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. J Sex Med.* 2014;11(12):2865–2872. doi: 10.1111/jsm.12686.
- Blakeman PJ., Hilton P., Bulmer J.N. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. *BJU Int.* 2000;86(1):32–38. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00724.x.
- Laan E., Everaerd W., Evers A. Assessment of female sexual arousal: response specificity and construct validity. *Psychophysiology.* 1995;32(5):476–485. doi: 10.1111/j.1469-8986.1995.tb02099.x.
- Bygdeman M., Swahn M.L. Replets versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas.* 1996;23(3):259–263. doi: 10.1016/0378-5122(95)00955-8.
- Biglia N., Peano E., Sgandurra P., Moggio G., Panuccio E., Magliardi M. et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(6):404–412. doi: 10.3109/09513591003632258.
- Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric.* 2016;19(2):151–161. doi: 10.3109/13697137.2015.1124259.
- Banks J., Batty G.D., Nazroo J., Steptoe A. *The dynamics of ageing: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing 2002–15 (Wave 7).* 2016. Available at: <https://wwwifs.org.uk/publications/8696>.
- Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8):CD001500. doi: 10.1002/14651858.CD001500.pub3.
- Al-Baghddadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric.* 2009;12(2):91–105. doi: 10.1080/13697130802585576.
- Ulrich L.S., Naessen T., Elia D., Goldstein J.A., Eugster-Hausmann M. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010;13(3):228–237. doi: 10.3109/13697137.2010.481058.
- Constantine G.D., Simon J.A., Pickar J.H., Archer D.F., Kushner H., Bernick B. et al. The REJOICE trial: a phase 3 randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of a novel vaginal estradiol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal atrophy. *Menopause.* 2017;24(4):409–416. doi: 10.1097/GME.0000000000000786.
- Cardozo L., Lose G., McClish D., Versi E., de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(1):15–20. doi: 10.1007/s001920170088.
- Cardozo L., Lose G., McClish D., Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(10):892–897. doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00581.x.
- Labrie F., Archer D.F., Koltun W., Vachon A., Young D., Frenette L. et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2016;23(3):243–256. doi: 10.1097/GME.0000000000000571.
- Sant M., Galea P., Brincat M.P. A comparative study between oestrogen replacement therapy, anticholinergic treatment and a combination of both in the management of detrusor instability in postmenopausal women. In: *Report on the 10th World Congress on the menopause, 10–14 June 2002, Berlin, Germany.* Berlin; 2002.
- Fantl J.A., Cardozo L., McClish D.K. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol.* 1994;83(1):12–18. Available at: https://journals.lww.com/green-journal/Abstract/1994/01000/Estrogen_Therapy_in_the_Management_of_Urinary.3.aspx.
- Henalla S.M., Hutchins C.J., Robinson P., Macvicar J. Non-operative methods in the treatment of female genuine stress incontinence of urine. *J Obstet Gynaecol.* 1989;9(3):222–225. doi: 10.3109/01443618909151046.
- Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric.* 2012;15(1):36–44. doi: 10.3109/13697137.2011.647840.
- Woyka J., Pitkin J., Tanna N., Abernthy K. Establishing a dedicated menopause service for women with breast cancer or at high risk from breast cancer. *Maturitas.* 2009;63(1):S54. doi: 10.1016/S0378-5122(09)70207-5.
- Portman D., Palacios S., Nappi R.E., Mueck A.O. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas.* 2014;78(2):91–98. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.015.
- Constantine G., Graham S., Portman D.J., Rosen R.C., Kingsberg S.A. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric.* 2015;18(2):226–232. doi: 10.3109/13697137.2014.954996.
- Cui Y., Zong H., Yan H., Li N., Zhang Yo. The efficacy and safety of ospemifene in treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014;11(2):487–497. doi: 10.1111/jsm.12377.

31. Salvatore S., Pitsouni E., Del Deo F., Parma M., Athanasiou S., Candiani M. Sexual function in women suffering from genitourinary syndrome of menopause treated with fractionated CO(2) laser. *Sex Med Rev.* 2017;5(4):486–494. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.003.
32. Gambacciani M., Levancini M., Russo E., Vacca L., Cervigni M. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric.* 2018;21(2):148–152. doi: 10.1080/13697137.2018.1436538.
33. Novakov-Mikic A., Bingold B., Vizintin Z. 415 Use of vaginal erbium laser in treatment of vaginal relaxation syndrome and pelvic floor dysfunction. *J Sex Med.* 2017;14(1):126–127. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.11.293.
34. Labrie F., Archer D.F., Bouchard C., Girard G., Ayotte N., Gallagher J.C. et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvo-vaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas.* 2015;81(1):46–56. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.005.
35. Preti M., Vieira-Baptista P., Digesu G.A., Bretschneider C.E., Damaser M., Demirkesen O. et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document. *J Lower Genital Tract Disease.* 2019;23(2):151–160. doi: 10.1097/LGT.0000000000000462.

Вклад авторов

Написание текста – Тихомирова Е.В., Балан В.Е.

Обзор литературы – Фомина-Нилова О.С., Тихомирова Е.В.

Перевод на английский язык – Фомина-Нилова О.С.

Анализ материала – Тихомирова Е.В.

Contribution of authors

Text development – Elena V. Tikhomirova, Vera E. Balan

Literature review – Olga S. Fomina-Nilova, Elena V. Tikhomirova

Translation into English – Olga S. Fomina-Nilova

Material analysis – Elena V. Tikhomirova

Информация об авторах:

Тихомирова Елена Владиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник поликлинического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А; e-mail: heltik03@gmail.com

Балан Вера Ефимовна, д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А; президент Российской ассоциации по менопаузе; Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: balanmed@gmail.com

Фомина-Нилова Ольга Сергеевна, врач поликлинического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22А; e-mail: ru_bella@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Tikhomirova, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher at the outpatient department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology”: 22a, Pokrovka St., Moscow, 101000, Russia; e-mail: heltik03@gmail.com

Vera E. Balan, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the outpatient department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology”: 22a, Pokrovka St., Moscow, 101000, Russia; President of the Russian Menopause Association: 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: balanmed@gmail.com

Olga S. Fomina-Nilova, doctor at the outpatient department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology”: 22a, Pokrovka St., Moscow, 101000, Russia; e-mail: ru_bella@mail.ru

Возможности применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома

О.В. Якушевская, ORCID: 0000-0002-7430-1207, e-mail: aluckyone777@gmail.com

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

Резюме

В цивилизованном мире существует дилемма, как относиться к старению – воспринимать его как естественный процесс, характерный для любого живого организма, или же возвести в ранг заболевания, чтобы попытаться разработать методы лечения. Возрастные изменения у женщины начинаются примерно с 40 лет и соотносятся с различными гормональными перестройками. Довольно часто данный этап в жизни представительниц прекрасного пола не остается незамеченным, вносит досадные корректировки в образ жизни с необходимостью менять устоявшиеся привычки и правила. Интересно, что в эпоху информационных технологий женщины не всегда достаточно осведомлены об основных возрастных метаморфозах в собственном организме. Первостепенная задача клиницистов – своевременно раскрыть секреты женского здоровья и помочь адаптироваться к предстоящим переменам. Колебания гормонального статуса отмечаются в течение всей жизни женщины. Вопреки распространенному среди женщин ошибочному мнению, отождествлять климакс со старостью совершенно некорректно, т. к. гормональная функция у женщин начинает угасать задолго до начала истинного старения. Климакс – это многоэтапный период жизни, в течение которого все системы женского организма приспособливаются к новым условиям дефицита эстрогенов.

В терапии климактерических расстройств применяют гормональную терапию синтетическими аналогами женских половых гормонов. Истинным протективным влиянием в отношении метаболических расстройств, остеопороза, сердечно-сосудистых осложнений, когнитивных нарушений обладают только препараты биоидентичных гормонов. Согласно клиническим рекомендациям, подходы к лечению климактерических расстройств должны быть четко индивидуализированы с учетом выявленных рисков и ожидаемой пользы. Выбор оптимального состава и режима МГТ позволяет повысить эффективность и минимизировать возможные риски. Клиницисты не должны забывать о ситуациях, когда имеются ограничения или противопоказания к применению МГТ. Наличие абсолютных и относительных противопоказаний к МГТ, а также широко распространенная в нашей стране гормонофобия у женщин подвигли к разработке альтернативных методов лечения менопаузальных расстройств.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, вазомоторные симптомы (ВМС), фитоэстрогены, изофлавоны, менопаузальная гормональная терапия (МГТ), экстракт красного клевера

Для цитирования: Якушевская О.В. Возможности применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома. *Медицинский совет*. 2020;(13):99–104. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-99-104.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using phytoestrogens in the treatment of menopausal syndrome

Oksana V. Yakushevskaya, ORCID: 0000-0002-7430-1207, e-mail: aluckyone777@gmail.com

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

Abstract

In the civilized world, there is a dilemma on how to relate to aging – to perceive it as a natural process characteristic of any living organism or to elevate it to the rank of a disease in order to try to develop methods of “treatment”. Age-related changes in a woman begin at about 40 years old and are associated with various hormonal changes. Often this stage in the life of the fair sex does not go unnoticed, it makes unpleasant corrections to the lifestyle with the need to change established habits and rules. Interestingly, in the era of information technology, women are not always sufficiently informed about the main age-related changes in their own body. The primary task of clinicians is to timely reveal the secrets of women's health and help them adapt to the upcoming changes. Fluctuations in hormonal status are observed throughout a woman's life. Contrary to the common misconception among women, it is completely incorrect to identify menopause with old age, because the hormonal function in women begins to fade long before the true aging. Climax is a multistage period of life, during which all systems of the female body adapt to the new conditions of estrogen deficiency. In the treatment of climacteric disorders hormonal therapy with synthetic analogues of female sex hormones is used. Only preparations of bioidentical hormones have a real protective effect on metabolic disorders, osteoporosis, cardiovascular complications, cognitive disorders. According to clinical recommendations, approaches to the treatment of menopausal disorders should be clearly customized to the identified risks and expected benefits. Choosing the optimal composition and regime of MHT allows to increase efficiency and minimize possible risks. Clinicians should not forget about situations where there are restrictions or contraindications to the use of MHT. The presence of absolute and relative contraindications to MHT, as well as widespread hormoneophobia in our country in women have led to the development of alternative methods of treatment of menopausal disorders.

Keywords: менопауза, климактерический синдром, вазомоторные симптомы (ВМС), фитоэстрогены, изофлавоны, менопаузальная гормонтерапия (МГТ), экстракт красного клевера

For citation: Yakushevskaya O.V. Possibilities of using phytoestrogens in the treatment of menopausal syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):99–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-99-104.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время в цивилизованном обществе статус женщины претерпел существенные изменения. Возросла роль представительниц прекрасного пола в политической жизни страны, государственном и общественном управлении, во всех отраслях экономики, культуры и науки, образовании, здравоохранении и спорте. Женщины активно заявляют о себе во многих сферах деятельности. Однако полноценная реализация женщин сопряжена с потребностью регулярно соблюдать определенные регламенты собственной жизни, которые касаются сбалансированного питания, достаточной физической активности, поддержания психологического и интеллектуального статуса и т. д. Возрастные гормональные перестройки, накопленные соматические расстройства способствуют снижению активности и, соответственно, ухудшают качество жизни.

Если говорить об изменении гормонального статуса, то его колебания отмечаются в течение всей жизни женщины. Однако основной их принцип касается постепенного снижения, а затем и прекращения функции яичников. Инволюция репродуктивной системы – это естественный физиологический этап жизни каждой женщины, который сопровождается целым каскадом гормональных перестроек. Вопреки распространенному среди женщин ошибочному мнению, отождествлять климакс со старостью совершенно некорректно, т. к. гормональная функция у женщин начинает угасать задолго до начала истинного старения. Климакс – это многоэтапный период жизни, в течение которого все системы женского организма приспосабливаются к новым условиям дефицита эстрогенов.

Широкая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER- α , - β) в клетках-мишениях репродуктивных и нерепродуктивных органов объясняет многогранные интерференционные влияния эстрогенов [1]. Соответственно, состояние гипоэстрогении может манифестирувать целой палитрой клинических проявлений. Понимание особенностей течения климактерического периода позволяет персонализированно решать общесоматические проблемы пациенток.

ОСОБЕННОСТИ ИНВОЛЮЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ

Согласно проведенным эпидемиологическим и клиническим исследованиям, процесс старения репродуктивной системы (РС), несмотря на влияние демографических факторов, образа жизни и индекса массы тела (ИМТ), проходит по четко очерченной и предсказуемой схеме. Особое внимание клиницистами уделяется менопаузальному переходу (МП). В соответствии с системой критериев оценки старения РС (STRAW + 10 – Stages of Reproductive Aging Workshop), термин «МП» относится к промежутку времени, когда на фоне гормональных инверсий происходят нарушения менструального цикла (МЦ), начиная с изменения его продолжительности и

заканчивая последней менструацией. МП и перименопауза являются взаимозаменяемыми терминами. Именно в период МП появляются первые симптомы дефицита эстрогенов и отмечается рост сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Таким образом, критерии STRAW + 0 основаны на оценке МЦ. Ряд клинических ситуаций, связанных с нарушением МЦ (синдром поликистозных яичников, преждевременная недостаточность яичников, гистерэктомия и абляция эндометрия, химиотерапия в анамнезе), не предусматривают использования данных критериев. Для точной идентификации стадии старения РС определения половых гормонов в сыворотке крови не требуется, что в целом имеет ограниченную клиническую значимость [2].

К первоначальным проявлениям МП прежде всего относят вазомоторные симптомы (ВМС), которые чаще всего регистрируются в период 2-летнего окна непосредственно до и после последней менструации. У части женщин могут начинаться задолго (за 10 лет) до менопаузы и продолжаться в течение длительного периода. Результаты популяционного перекрестного исследования ($n = 1\,548$) продемонстрировали самую высокую распространенность ВМС (39,2%) в возрасте 65–69 лет. На фоне дефицита эстрогенов женщины нередко дополнительно предъявляют жалобы на ночную потливость, перепады настроения, сухость во влагалище, сексуальные (снижение либido) и когнитивные нарушения, астению, нарушения сна [3].

Согласно основному постулату медицины климактерия, длительный дефицит эстрогенов ассоциирован со снижением продолжительности жизни в основном за счет метаболических нарушений и ССЗ [4]. В постменопаузе в условиях гипоэстрогении продолжают прогресировать остеопороз, когнитивные и метаболические нарушения, урогенитальная атрофия. Относительная гиперанддрогения вperi- и постменопаузе способствует формированию таких метаболических нарушений, как дислипопротеинемия, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение. В связи с физиологическим снижением уровня прогестерона – природного антагониста альдостерона происходит реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, подъемы артериального давления (АД), изменение метabolизма адипоцитов жировой ткани. Все вышеперечисленное в целом приводит к увеличению кардиометаболических рисков [5].

До недавнего времени считалось, что ВМС – это просто дискомфортные ощущения в период климактерия. Однако ряд проведенных исследований побудили пересмотреть идеологию патогенеза ВМС и рассмотреть их в качестве предвестников целого ряда нежелательных сердечно-сосудистых событий [5].

В исследовании, посвященном проблемам климактерия SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), больше половины участниц (60–80%) испытывали ВМС. Причем основная часть женщин отметили появление ВМС задолго до изменений менструального цикла. У некоторо-

рых женщин ВМС продолжались в течение нескольких лет в постменопаузальном периоде (в среднем 7,4 года). В работе ВМС были ассоциированы с рисками развития ССЗ, остеопороза и когнитивных расстройств. Практически у всех женщин с приливами регистрировали эндотелиальную дисфункцию, более низкую ригидность сосудистой стенки, признаки кальцификации аорты и утолщение интимы-медиа сосудов. Считается, что к эндотелиальной дисфункции предрасполагает окислительный стресс, воспаление сосудистой стенки и дефект работы системы NO (оксид азота) как вазодилататора. Максимальный риск ВМС имеют женщины с преждевременной и индуцированной менопаузой. У данной когорты пациенток симптомы дефицита эстрогенов характеризовались более тяжелым и прогрессивным течением. Особенно частые и тяжелые приливы сочетались с увеличением уровня активатора тканевого плазминогена (tPA-ag) и VII фактора свертывания крови [6].

В исследовании J. Silveira была получена обратная корреляция между интенсивностью приливов и постреактивной гипертермией в группах женщин в постменопаузе сроком > 10 и < 10 лет. В обеих группах отмечалась взаимосвязь ВМС с эндотелиальной дисфункцией и более высоким систолическим/диастолическим артериальным давлением (АД). Однако частота приливов не зависела от значений АД. Не секрет, что дисфункция эндотелия предрасполагает к атеросклерозу, высокому риску инфаркта миокарда и инсульта, а последние являются основной причиной смерти в постменопаузе [7].

У женщин, испытывающих ВМС, чаще регистрируются метаболические нарушения (высокие значения ИМТ, уровни общего холестерина и триглицеридов) по сравнению с женщинами аналогичного возраста контрольной группы [8].

В исследовании Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study (WISE, n = 104) женщины, у которых ВМС начались ранее 42 лет, имели низкую ригидность сосудистой стенки по сравнению с теми, у кого указанные симптомы отмечались в более поздний период или отсутствовали вообще ($p = 0,038$) [9].

ВМС ухудшают качество жизни, нарушают сон, негативно сказываются на настроении и социальной адаптации. При отсутствии своевременной фармакологической коррекции климактерических расстройств пациентки вынуждены чаще обращаться за помощью к смежным специалистам с увеличением расходов на медицинское обслуживание, а также появляется вероятность потери рабочего места из-за снижения работоспособности [10].

ГОРМОНАЛЬНАЯ И НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Патогенетически обоснованной терапией климактерических расстройств является применение гормональной терапии синтетическими аналогами женских половых гормонов. Согласно клиническим рекомендациям, подходы к лечению климактерических расстройств должны быть четко индивидуализированы

с учетом выявленных рисков и ожидаемой пользы. Выбор оптимального состава и режима МГТ позволяет повысить эффективность и минимизировать возможные риски [11].

Клиницисты не должны забывать о ситуациях, когда имеются ограничения или противопоказания к применению МГТ. Наличие абсолютных и относительных противопоказаний к МГТ, а также широко распространенной в нашей стране гормонофобии у женщин подвигло к разработке альтернативных методов лечения менопаузальных расстройств (табл. 1) [11, 12].

● **Таблица 1.** Противопоказания для назначения МГТ

● **Table 1.** Contraindications for prescribing hormone replacement therapy

Абсолютные	Относительные
Кровотечение из половых путей неясного генеза	Миома матки
Рак молочной железы и эндометрия	Эндометриоз
Тяжелая дисфункция печени	Мигрень
Острая тромбоэмболия	Венозная тромбоэмболия в анамнезе
Аллергическая реакция к компонентам МГТ	Желчнокаменная болезнь
Кожная порfirия	Эпилепсия
Менингиома	Рак яичников в анамнезе

В качестве препаратов, использующихся для альтернативной коррекции климактерических расстройств, широкую популярность приобрели фитоэстрогены, содержащиеся в красном клевере. Красный клевер на сегодняшний день – единственный в природе источник сразу 4 изофлавонов (биоканин А (Biochanin A), формононетин (Formononetin), дайдзеин (Daidzein), генистеин (Genistein)) с наибольшей концентрацией. При сравнительной оценке эстрогенной активности изофлавонов среди средств на основе красного клевера, сои и цимицифуги наибольшую среднюю активность (медиана) показали препараты на основе красного клевера (табл. 2). Примером такой добавки могут быть капсулы Феминал, содержащие 40 мг сухого экстракта красного клевера. Стоит отметить, что, согласно данным исследований, цимицифуга не оказывает воздействие на эстрогенные рецепторы [13, 14].

Суммируя данные нескольких исследований, можно отметить, что изофлавоны красного клевера демонстрируют более широкий спектр благоприятных влияний в отношении эстрогенодефицитных состояний, чем препараты цимицифуги (табл. 3).

Кроме того, все четыре изофлавоновые субстанции обладают выраженным аффинитетом к эстрогеновым рецепторам β (ER- β), что может лежать в основе тканеспецифичности экстракта красного клевера [15]. Более высокое сродство к ER- β по сравнению с ER- α исполь-

Таблица 2. Сравнительный анализ эстрогенной активности изофлавонов различного происхождения**Table 2.** Comparative analysis of estrogenic effect of various isoflavones

Источник	Ботаническая номенклатура	Рекомендованная суточная доза (мг)	Equ. ER- α (ммоль/л) Me[Q ₁ ; Q ₃]	Equ. ER- β (ммоль/л) Me[Q ₁ ; Q ₃]
Красный клевер (несколько продуктов)	Trifolium prétense	40–80	69,25 [61,1; 90,1]	163,05 [108,1; 167,75]
Соевые бобы (несколько продуктов)	Clycine max	40–80	1,7 [1,6; 5,15]	38,7 [28,8; 187,85]
Цимицифуга	Cimicifuga racemosa	Не установлена	Нет активности	Нет активности

Примечание. Equ. – эквивалентность. Me – медиана Q₁; Q₃ – 1-й и 3-й квартили.

Таблица 3. Сравнительная характеристика средств на основе красного клевера и цимицифуги**Table 3.** Comparative characteristics of Trifolium pretense and Cimicifuga racemosa

Спектр влияния	Изофлавоны на основе красного клевера	Препараты на основе цимицифуги
Эстрогенная активность	+	-
Вазомоторные симптомы	+	+
Психоэмоциональные симптомы	+	+
Улучшение показателей липидного профиля	+	-
Влияние на цитологию влагалища	+	-
Уменьшение жесткости сосудистой стенки	+	-

зуется в качестве объяснения, почему экстракты красного клевера могут снижать риск рака молочной железы [13]. В этом же исследовании V. Beck биохимический анализ подтвердил, что изофлавоны красного клевера обладают действием селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM) и селективных модуляторов активности стероидных энзимов (SEEM), проявляют антиоксидантную активность и взаимодействуют с факторами транскрипции (NF- γ B). В работе имеется указание на протективное влияние в отношении остеопороза и сердечно-сосудистой системы. Таким образом, в зависимости от уровня эндогенных эстрогенов в организме изофлавоны обладают слабым агонистичным (эстрогенным) и антагонистичным (антиэстрогенным) действием. Проявляя минимальную эстрогенную активность и конкурируя с более мощными эндогенными эстрогенами за рецепторы, фитоэстрогены уменьшают общую эстрогенную нагрузку на организм, тем самым оказывая антиэстрогенное действие. Напротив, при снижении выработки эстрогенов после установления менопаузы изофлавоны в определенной степени компенсируют это снижение посредством своего эстрогенного действия [16].

По данным ряда рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), экстракт красного клевера эффективно купирует климактерические симптомы, не увеличивая риск развития рака молочной железы и эндо-

метрия, а также сердечно-сосудистых заболеваний. Генистеин как основной изофлавон красного клевера проявляет антиоксидантное влияние, ингибирует рост опухолевых клеток за счет своей антиплиферативной и антиангидренной активности [11, 12].

В метаанализе 2015 г. с участием 11 РКИ была проведена оценка эффективности экстракта красного клевера. Частота приливов в группе женщин, принимающих экстракт красного клевера, была ниже, чем в контрольной группе (средние значения (C3) = -1,99; p = 0,067). В основной группе наблюдалось более значительное снижение фолликулостимулирующего гормона (C3 = -0,812; CI: от -1,93 до 0,312; p = 0,157) и глобулина, связывающего половые стероиды (C3 = -0,128; CI: от 0,425 до 0,170; p = 0,4), по сравнению с группой плацебо. При приеме экстракта красного клевера у пациенток также превалировало увеличение лютеинизирующего гормона (C3 = 0,144; CI: -0,097–0,384, p = 0,242), эстрадиола (C3 = 0,240; CI: -0,001–0,482, p = 0,051), тестостерона (C3 = 0,083; CI: -0,560–0,726, p = 0,901) и толщины эндометрия (C3 = 0,022; CI: -0,380–0,424, p = 0,915). Однако при толковании результатов данного метаанализа выявлены методологические недостатки, связанные с различиями в статусе менопаузы и большой клинической гетерогенности участниц [17].

В 2017 г. в опубликованном метаанализе 12 РКИ были продемонстрированы результаты, подтверждающие благоприятный профиль влияния экстракта красного клевера на показатели липидного спектра крови. Участницы (1 284 женщины пре- и постменопаузального периода) принимали препараты, содержащие экстракт красного клевера, продолжительностью от 4 нед. до 18 мес. На фоне использования указанных фитоэстрогенов отмечалось значимое уменьшение уровня общего холестерина (CB3 = -12,34 мг/дл; 95% ДИ: -18,21, -6,48), ЛПНП (CB3 = -10,61 мг/дл; 95% ДИ: -15,51, -5,72) и триглицеридов (CB3 = -10,18 мг/дл; 95% ДИ: -16,23, -4,13) параллельно с увеличением ЛПВП (CB3 = 1,60 мг/дл; 95% ДИ: 0,17, 3,03) [18].

Для формирования собственного клинического суждения относительно эффективности фитоэстрогенов была проведена попытка объединить ряд соответствующих клинических случаев. Под наблюдением находилось 20 пациенток: 10 из них с менопаузальными симптомами легкой степени и 10 – с умеренной степенью тяжести. Симптомы климактерического синдрома оценивались с помощью шкалы Грина (1–11 баллов – слабые;

12–19 – средние; >20 – тяжелые проявления климактерического синдрома). Все наблюдавшиеся пациентки находились в периоде перименопаузального перехода, и средний возраст их находился на 49,8 лет. Пациентки были разделены на 2 группы: 1) 15 пациенток (легкая и умеренная степень климактерических симптомов) принимали капсулы Феминал компании Jadran Galenski Laboratorij (Хорватия) по 40 мг/сут в течение 6 мес.; 2) 5 пациенток с климактерическими симптомами умеренной степени тяжести просто находились под наблюдением в течение 2 мес. Всем женщинам основной группы исследования были назначены альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств в виде приема изофлавонов в силу отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, злоупотребления курением в течение длительного периода жизни или нежелания принимать гормональные препараты. Исходно и в конце периода наблюдения женщины проходили физикальное (оценка физического состояния, измерение ИМТ, гинекологический осмотр), лабораторное (измерение уровня ФСГ, Е2, ТТГ, витамина D в сыворотке крови, липидограмма, гемостазиограмма) и инструментальное обследование (УЗИ органов малого таза, маммография). Через 2 мес. наблюдения во 2-й группе исследования у трех пациенток без терапии отмечалось сохранение прежней тяжести климактерических симптомов, у 2 – утяжеление симптомов по шкале Грина. Результаты исследований через 2 мес. наблюдения не продемонстрировали какой-либо динамики.

Через 3 мес. использования капсул Феминал в основной группе наблюдения проводилась повторная оценка менопаузальных симптомов по шкале Грина. Положительная динамика в основном касалась таких вазомоторных симптомов, как приливы жара и гипергидроз. У 8 пациенток отмечалось полное купирование, у 4 – облегчение симптомов (уменьшение баллов по шкале Грина) и у 3 – сохранение прежней тяжести менопаузальных симптомов. Через 6 мес. проводился опрос и обследование в динамике. При сопоставлении полученных данных с исходными выяснилось, что у 10 женщин отмечалось полное купирование менопаузальных симптомов (в основном исходно женщины имели легкую степень тяжести), 5 – подтвердили ощущение облегчение симптомов. Через 6 мес. у 3 пациенток зарегистрировано улучшение показателей липидограммы (снижение триглицеридов и индекса атерогенности). По остальным результатам исследования какой-либо динамики зафиксировано не было. Все пациентки были

удовлетворены эффектом от проводимой терапии и мотивированы на продолжение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при подробном мониторинге менопаузальных расстройств на фоне использования капсул Феминал пациентки отмечали значимое сокращение или купирование вазомоторных симптомов, что повысило трудоспособность, социальную адаптацию и улучшило качество их жизни. У части женщин исходно диагностировались изменения психоэмоционального статуса (депрессия, эмоциональная лабильность, панические атаки и т. д.) и различные формы нарушения сна. При приеме изофлавонов заметных для себя изменений со стороны эмоционального статуса пациентки не фиксировали. Однако из-за сокращения количества приливов именно в ночное время суток женщины отметили улучшение качества и продолжительности сна. В работе не отслеживалось влияние изофлавонов красного клевера на состояние костной ткани, молочных желез и эндометрия.

Всемирная организация здравоохранения определяет концепцию полноценного здоровья как состояние физического, интеллектуального и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов¹. Специфические проблемы здоровья женщин, связанные с прекращением репродуктивной функции, выходят за пределы репродуктивной сферы. Возрастная группа женщин России вperi- и постменопаузе многочисленна и составляет более 21 млн. Возможность иметь хорошее здоровье является одним из основополагающих элементов равенства женщины в социуме. Женщина в современном обществе приобрела совсем иной статус и призвание, у нее появились другие ценности и потребности, которые заставляют пересмотреть взгляды на ее роль в сегодняшнем мире. Сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте, предупреждение и компенсация последствий эстрогенного дефицита, системных метаболических и сосудистых нарушений, возникающих с наступлением менопаузы, являются актуальными и экономически значимыми задачами здравоохранения.



Поступила / Received 04.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 03.08.2020
Принята в печать / Accepted 25.08.2020

¹ Режим доступа: http://www.who.int/topics/womens_health/ru/.

Список литературы / References

- Fuentes N, Silveyra P. Chapter Three – Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019;116:135–170. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.01.001.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387–395. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
- Zeleke B.M., Bell R.J., Billah B., Davis S.R. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2016;105(1):149–155e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.017.
- Ossewaarde M.E., Bots M.L., Verbeek A.L.M., Peeters P.H.M., van der Graaf Y., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T. Age at Menopause, Cause-Specific Mortality and Total Life Expectancy. *Epidemiology.* 2005;16(4):556–562. doi: 10.1097/01.ede.0000165392.35273.d4.

5. Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S., Maffei S., Nappi R.E. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric.* 2017;20(4):306–312. doi: 10.1080/13697137.2017.1315089.
6. Thurston R., Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):489–501. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.006.
7. Silveira J., Clapauch R., Souza M., Bouskela E. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause.* 2016;23(8):846–855. doi: 10.1097/GME.0000000000000641.
8. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R. et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157417. doi: 10.1371/journal.pone.0157417.
9. Thurston R., Johnson B., Pepine C., Shufelt C., Reis S., Kelsey S. et al. Early-onset menopausal vasomotor symptoms are associated with endothelial dysfunction: the National Heart Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Card.* 2015;65(10S):A15 12. doi: 10.1016/S0735-1097(15)61512-1.
10. Sarrel P.M. Women, work, and menopause. *Menopause.* 2012;19(3):250–252. doi: 10.1097/gme.0b013e3182434e0c.
11. Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет.* 2019;(7):126–132. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132. Yakushevskaya O.V. The menopause – a new chapter giving women a lust for life. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(7):126–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132.
12. Якушевская О.В. Альтернативная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет.* 2019;(13):131–136. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-131-136. Yakushevskaya O.V. Alternative therapies for menopausal disorders. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):131–136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-131-136.
13. Beck V., Rohr U., Jungbauer A. Phytoestrogens Derived From Red Clover: An Alternative to Estrogen Replacement Therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;94(5):499–518. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.12.038.
14. Einer-Jensen N., Zhao J., Andersen K.P., Kristoffersen K. Cimicifuga and Melbrosia lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas.* 1996;25(2):149–153. doi: 10.1016/0378-5122(96)01052-3.
15. Maki PM. Verbal memory and menopause. *Maturitas.* 2015;82(3):288–290. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.023.
16. Ohmichi M., Tasaka K., Kurachi H., Murata Y. Molecular mechanism of action of Selective Estrogen Receptor Modulator in target tissues. *Endocr J.* 2005;52(2):161–167. doi: 10.1507/endocrj.52.161.
17. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Latifnejad Roudsari R., Mirzaii Najmabadi M., Mousavi Bazaz M., Abdolahian S., Khadivzadeh T. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed.* 2015;5(6):498–511. Available at: https://www.researchgate.net/publication/283461563_Effects_of_red_clover_on_hot_flash_and_circulating_hormone_concentrations_in_menopausal_women_a_systematic_review_and_meta-analysis.
18. Luisa A., Domingues F., Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric.* 2018;21(5):446–453. doi: 10.1080/13697137.2018.1501673.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, 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: aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: aluckyone777@gmail.com

Предменструальный синдром: клиника, диагностика, фитотерапия (клиническая лекция)

В.Н. Прилепская✉, ORCID: 0000-0003-3993-7629, e-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Э.Р. Довлетханова, ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru

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

Резюме

Предменструальный синдром – симптомокомплекс, характеризующийся повторяющимися физическими, психоэмоциональными, поведенческими симптомами, которые развиваются в лuteиновую фазу цикла (за 2–14 дней перед менструацией) и исчезают с ее наступлением. Основа диагноза «ПМС» – циклический характер появления патологических симптомов. Диагноз «ПМС» устанавливается в соответствии с критериями МКБ-10 на основании анализа частоты и тяжести симптомов на протяжении двух менструальных циклов. Дифференциальную диагностику ПМС, и особенно наиболее тяжелой его формы – предменструального дисфорического расстройства, в первую очередь следует проводить с различными психическими заболеваниями, поскольку в его клинической картине часто преобладает именно психоневрологическая симптоматика. Требуется исключить большое депрессивное состояние, дистимические состояния, генерализованную тревожность, панические расстройства, биполярные болезни. Сходные симптомы могут иметь анемия, аутоиммунные заболевания, гипотиреоз, диабет, судорожные состояния, эндометриоз, синдром хронической усталости и пр. В статье отмечается необходимость комплексного обследования, направленного на выявление гинекологической и сопутствующей экстрагенитальной патологии, с привлечением смежных специалистов. Существующие рекомендации по лечению ПМС, подтвержденные randomized controlled studies, свидетельствуют об эффективности не только комбинированных оральных контрацептивов, но и негормональной терапии, в т. ч. фитопрепаратов, содержащих экстракт витекса священного. При их применении получены весьма положительные результаты как в randomized controlled trials, так и в реальной клинической практике.

При этом терапия ПМС должна учитывать состояние общего и репродуктивного здоровья женщины, сопутствующие заболевания, переносимость лечения и др. Эти принципы должны быть положены в основу профилактики, диагностики и лечения женщин с ПМС.

Ключевые слова: предменструальный синдром, диагностика, витекс священный, Vitex agnus castus, Циклодинон, Mastodynion

Для цитирования: Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Предменструальный синдром: клиника, диагностика, фитотерапия (клиническая лекция). *Медицинский совет*. 2020;(13):106–115. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-106-115.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Premenstrual syndrome: symptoms, diagnostics, phytotherapy (clinical lecture)

Vera N. Prilepskaya✉, ORCID: 0000-0003-3993-7629, e-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Elmira R. Dovletkhanova, ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru

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

Abstract

Premenstrual syndrome is a symptom complex characterized by repeated physical, psycho-emotional, behavioral symptoms that develop into the luteal phase of the cycle (2–14 days before menstruation) and disappear with its onset. The basis of the PMS diagnosis is the cyclical nature of pathological symptoms. The PMS diagnosis is established in accordance with ICD-10 criteria based on the analysis of frequency and severity of symptoms over two menstrual cycles. Differential diagnostics of PMS, and especially its most severe form – premenstrual dysphoric disorder, should be carried out first of all with various mental diseases, because in its clinical picture often it is psychoneurological symptomatology that prevails. It is necessary to exclude major depression, dysthymic conditions, generalized anxiety, panic disorder, bipolar diseases. Similar symptoms may have anaemia, autoimmune diseases, hypothyroidism, diabetes, convulsive conditions, endometriosis, chronic fatigue syndrome, and so on. The article notes the need for a comprehensive examination aimed at identifying gynecological and associated extragenital pathology with the involvement of related specialists. The existing recommendations for treatment of PMS, confirmed by randomized controlled studies, demonstrate the effectiveness of not only combined oral contraceptives, but also non-hormonal therapy, including phytopreparation containing the extract of Vitex sacred. Their application has yielded very positive results both in randomized controlled trials and in real clinical practice.

At the same time, PMS therapy should take into account the state of general and reproductive health of women, concomitant diseases, tolerance of treatment, etc. These principles should be the basis for prevention, diagnosis and treatment of women with PMS.

Keywords: premenstrual syndrome, diagnostics, Vitex sacred, Vitex agnus castus, Cyclodynon, Mastodynion

For citation: Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R. Premenstrual syndrome: symptoms, diagnostics, phytotherapy (clinical lecture). *Meditsinskiy sovet* = Medical Council. 2020;(13):106–115. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-106-115.

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

ВВЕДЕНИЕ

Предменструальный синдром (ПМС), который также называют синдромом предменструального напряжения, рассматривается как сложный патологический симптомо-комплекс, причина которого до сих пор не ясна.

Некоторые исследователи считают, что ПМС возникает почти у каждой женщины, поэтому его нельзя считать заболеванием. Он может проявляться легкими симптомами, которые даже сама женщина не расценивает как болезненное состояние. Вместе с тем от 25 до 90% женщин страдают ПМС, при этом от 2 до 19% – тяжелыми формами [1].

Известно, что частота встречаемости ПМС зависит от возраста. У женщин до 30 лет признаки ПМС наблюдаются в 20% случаев, а после 30 лет те или иные проявления ПМС отмечает каждая вторая женщина, после 40 лет – 55%. Существуют данные о том, что ПМС подвержены преимущественно эмоционально лабильные пациентки астенического телосложения с дефицитом массы тела, а также женщины, занимающиеся интеллектуальным трудом [2].

Следует подчеркнуть, что у пациенток с ПМС способность адаптироваться к проявлениям болезни и социальной деятельности (на работе, в жизни) существенно нарушена. Для них характерны частая неоправданная смена настроения, агрессивность и повышенная конфликтность, депрессия. Все это значительно нарушает качество жизни женщины. Многие пациентки, страдающие ПМС, с ужасом ожидают наступления 2-й фазы цикла, понимая, что их поведение в этот период не будет соответствовать истинным характерологическим особенностям. Исследователями отмечается негативное влияние ПМС на качество жизни женщины – показатель, интегрирующий физические, психологические, эмоциональные, социальные характеристики человека, отражающие его способность адаптироваться к проявлениям болезни, в т. ч. не связанным со здоровьем [3].

ПАТОГЕНЕЗ

Поиск этиологических факторов формирования ПМС начался в 1931 г., когда R.T. Frank предложил термин «предменструальное напряжение». Основными причинами синдрома были названы дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, проявляющаяся недостаточностью лuteиновой фазы; нарушение процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе; эстроген-зависимое увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В исследовании, проведенном в Швеции с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии, было выявлено, что одним из факторов развития реактивной тревоги является наличие прогестерона (аллопрегнанолона) в концентрациях от низких до умеренных, вызывающих активацию миндалевидного комплекса у женщин [4, 5].

Физиология и патология менструального цикла в клиническом аспекте наиболее полно отражают состояние

репродуктивной системы женщины. В нейроэндокринной системе регуляции репродуктивной функции выделяют пять звеньев, взаимодействующих между собой по принципу прямой и обратной отрицательной и положительной взаимосвязи, определяемой характером сигналов, поступающих с периферии. Ведущая роль в деятельности нейроэндокринных систем отводится отрицательным обратным связям. Нейроэндокринную регуляцию репродуктивной системы отличает высокая надежность и приспособляемость к постоянно меняющимся условиям внешней среды за счет многосторонних адаптационных механизмов. Нарушение привычного режима жизни при стрессовых ситуациях, резких изменениях климатических условий приводит к состоянию десинхроноза. Хотя эндокринные функции относятся к инертным системам, десинхронозы возможны и в них. Это может привести к различным нарушениям репродуктивной системы и гинекологическим заболеваниям [1, 2].

Существует несколько теорий, представляющих этиопатогенетические механизмы возникновения ПМС: гормональная, аллергическая, теория «водной интоксикации», гиперадренокортиkalной активности и увеличения альдостерона, психосоматическая теория. Основной теорией развития ПМС является гормональная (рис. 1). В ее основе лежит нарушение соотношения эстрогенов и гестагенов в пользу первых.

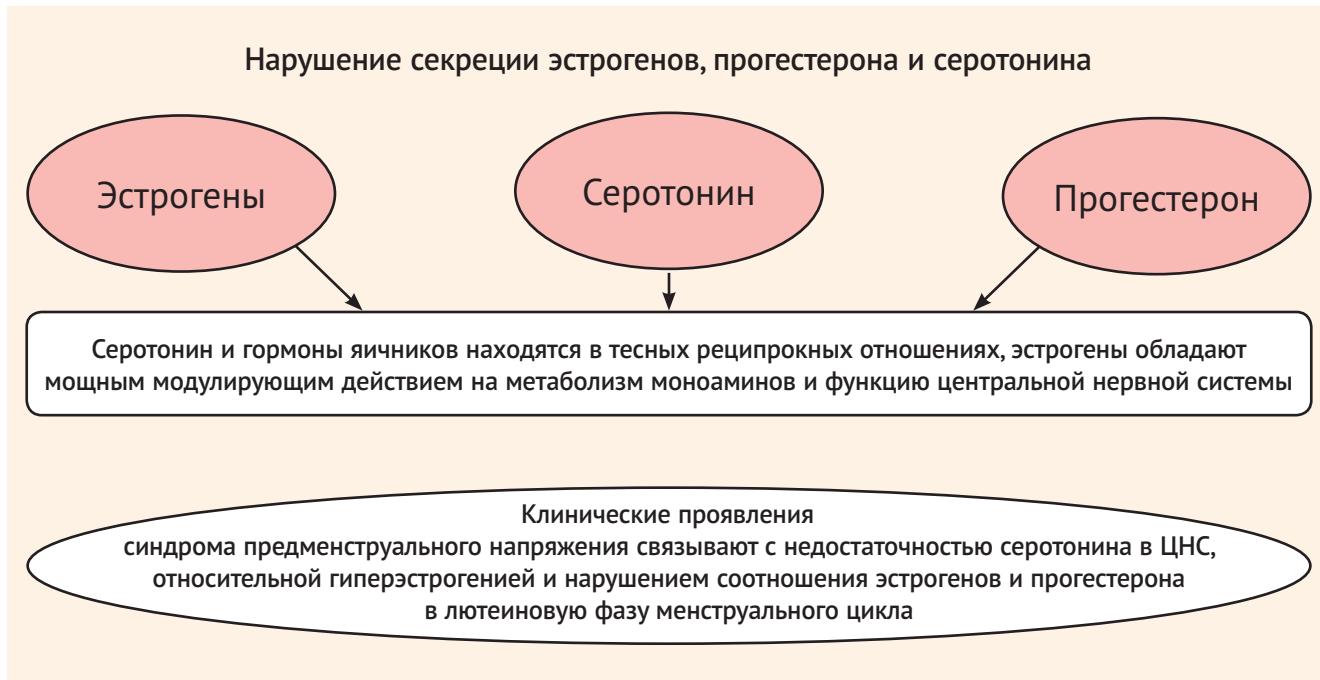
При ПМС всегда нарушена секреция основных гормонов: эстрогенов, прогестерона, серотонина в лuteиновую fazu менструального цикла. Эстрогены вызывают задержку натрия и жидкости в межклеточном пространстве и приводят к развитию отеков, что обуславливает жалобы на нагрубание и болезненность молочных желез, метеоризм, головную боль и др. Под влиянием эстрогенов увеличивается секреция ангиотензиногена печенью – белка, который является предшественником ангиотензина II. Высокий уровень ангиотензина II способствует увеличению продукции альдостерона, который в свою очередь приводит к задержке жидкости в организме. Эстрогены стимулируют клубочковую зону надпочечников, в результате чего также повышается секреция альдостерона. Кроме того, эстрогены могут аккумулироваться в лимбической системе и приводить к развитию психоневрологической симптоматики [1, 2, 6].

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Достоверные и общедоступные критерии диагностики ПМС отсутствуют. В этой связи необходимо опираться в первую очередь на тщательно собранный анамнез и характерные клинические симптомы (психоэмоциональные, обменно-эндокринные и др.), цикличность их проявления (до менструации) и исчезновения (после нее).

Основа диагноза «ПМС» – циклический характер появления патологических симптомов. При постановке диагноза «ПМС» учитывается наличие одного или нескольких симптомов и строгая периодичность возникающих жалоб (симптомы беспокоят женщину только в

- **Рисунок 1.** Патогенез (адапт. по [1])
- **Figure 1.** Pathogenesis (adapted from [1])



лютеиновой фазе менструального цикла). Диагноз «ПМС» устанавливается в соответствии с критериями МКБ-10 на основании анализа частоты и тяжести симптомов на протяжении двух менструальных циклов.

Учитывая цикличность жалоб, очень важен тщательный сбор анамнеза, особенно связанный с характером изменений настроения и стрессами. Вариабельность симптомов ПМС ведет к необходимости оценки ряда лабораторных показателей, тестов функциональной диагностики, определения уровня гормонов (пролактин, эстрadiол, прогестерон, гормоны щитовидной железы).

В зависимости от клинических проявлений могут быть необходимыми ряд дополнительных обследований и консультаций. Например, при кризовой форме ПМС показано измерение диуреза и количества выпитой жидкости, контроль АД. При повышенном уровне АД проводится дифференциальная диагностика с феохромоцитомой. По показаниям может быть рекомендовано УЗИ органов малого таза, молочных желез, МРТ, исследование глазного дна и периферических полей зрения, консультации ряда специалистов, в т. ч. невролога или психиатра [7, 8].

Следует учитывать, что в предменструальные дни ухудшается течение большинства имеющихся хронических заболеваний, и это нередко ошибочно расценивается как ПМС. Дополнительные исследования, а также оценка лечения дают возможность уточнить наличие того или иного хронического заболевания у данной категории больных.

Дифференциальную диагностику ПМС, в особенностях наиболее тяжелой его формы – предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), в первую очередь следует проводить с различными психическими заболе-

ваниями, поскольку в его клинической картине часто преобладает именно психоневрологическая симптоматика. Требуется исключить большое депрессивное состояние, дистимические состояния, генерализованную тревожность, панические расстройства, биполярные болезни. Сходные симптомы могут иметь анемия, аутоиммунные заболевания, гипотиреоз, диабет, судорожные состояния, эндометриоз, синдром хронической усталости и пр. [4, 9].

Течение ПМС определяется болезненным состоянием у овулирующей женщины, которое проявляется регулярно в лuteиновую фазу менструального цикла за 2–10 дней до начала менструации и исчезает в первые ее дни или сразу после ее окончания.

Клиническая картина ПМС характеризуется большим разнообразием. Известно более 200 симптомов ПМС, что обусловлено очень сложной этиологией.

Множество симптомов ПМС можно разделить на поведенческие и физические. К поведенческим относятся усталость, раздражительность, забывчивость, нарушение сна, лабильное настроение, интенсивный гнев, конфликты с другими людьми, снижение интереса к обычной деятельности, трудности с концентрацией. У больных часто отмечаются плаксивость, обидчивость, агрессивность, снижение профессиональной и бытовой активности, нарушение социальной адаптации, напряженность в межличностных отношениях [10].

К физическим проявлениям относятся нарушение аппетита, различные желудочно-кишечные расстройства, тянувшие боли внизу живота, нагрубание и болезненность молочных желез, головные боли по типу мигрени, отечность лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота, зуд кожи, повышение температуры, прибавка в весе и т. д.

В зависимости от клинической картины выделяют четыре формы ПМС: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую.

Нервно-психическая форма характеризуется преобладанием таких симптомов, как раздражительность, депрессия, слабость, плаксивость, агрессивность и др.

Отечная форма проявляется нагрубанием и болезненностью молочных желез, отечностью лица, голеней, пальцев рук, вздутием живота, раздражительностью, слабостью, зудом кожи, повышенной чувствительностью к запахам, потливостью. У таких пациентов отмечается задержка жидкости до 500–700 мл.

При цефалгической форме преобладают такие симптомы, как головная боль, раздражительность, тошнота, рвота, повышенная чувствительность к звукам и запахам, головокружение. У каждой третьей больной отмечается депрессия, боль в области сердца, потливость, онемение рук, нагрубание молочных желез, отеки при положительном диурезе.

При кризовой форме наблюдаются симпатоадреналовые кризы. Они начинаются с повышения артериального давления (АД), чувства сдавления за грудиной и появления страха смерти. Сопровождаются похолоданием, онемением конечностей и учащенным сердцебиением при отсутствии изменений на ЭКГ, а заканчиваются обильным мочеотделением [1–4, 11].

Кроме того, выделены атипичные формы ПМС. К ним относят вегетативно-дизовариальную миокардиодистрофию, гипертермическую, офтальмоплегическую форму мигрени, циклические тяжелые аллергические реакции (вплоть до отека Квинке), язвенный гингивит и стоматит, циклическую бронхиальную астму, неукротимую рвоту, иридоциклит и др. [4].

Наибольшая частота и тяжесть кризовой и цефалгической форм ПМС наблюдаются в переходные периоды жизни женщины: в 16–19 и в 25–34 года отмечается наибольшая частота нервно-психической формы ПМС, а в 20–24 года – отечной [3, 4].

В зависимости от течения заболевания выделяют три стадии ПМС:

1. Компенсированная стадия – появление симптомов в предменструальный период, с началом менструации симптомы исчезают. С годами клиника ПМС не прогрессирует.
2. Субкомпенсированная стадия – с годами тяжесть течения ПМС прогрессирует, увеличивается длительность, количество и выраженность симптомов.
3. Декомпенсированная стадия – тяжелое течение ПМС, «светлые» промежутки постепенно сокращаются.

У 15–20% женщин репродуктивного возраста ПМС протекает со значимыми функциональными нарушениями. К наиболее тяжелой форме проявления предменструального синдрома относится ПМДР, которое представляет сложность для диагностики и плохо поддается терапии. Встречаемость ПМДР среди женщин репродуктивного возраста, по данным разных авторов, составляет от 3 до 9% [12, pp. 121–130]. Основные клинические проявления ПМДР [7–11] связаны с резким изменением эмо-

ционального состояния пациентки за 2–8 дней до начала менструации. Клиническое отличие ПМДР от других вариантов ПМС состоит в преобладании психопатологической симптоматики над соматическими проявлениями данного синдрома. Женщины с наиболее тяжелыми симптомами ПМДР в позднем репродуктивном возрасте имеют повышенный риск развития аффективных расстройств в период перименопаузы и более тяжелого течения климактерического синдрома [13].

Среди факторов риска ПМС выделяют наследственность, острый или хронический эмоциональный стресс, предшествующие гинекологические заболевания, психические заболевания, умственное и эмоциональное напряжение и др.

Перед назначением лечения требуется комплексное обследование, направленное на выявление гинекологической и сопутствующей экстрагенитальной патологии. При необходимости для консультации должны привлекаться смежные специалисты: психоневролог, гастроэнтеролог, терапевт. Женщин с тяжелой формой ПМС целесообразно направлять в специализированные учреждения для более глубокого обследования, возможно, для выполнения молекулярно-генетического исследования. Получены данные, которые свидетельствуют об ассоциации полиморфизма ряда генов с клиническими симптомами заболевания [14].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Предлагаемые методы для лечения ПМС достаточно разнообразны и основаны на необходимости нивелировать все проявления и симптомы, которые беспокоят женщину. Назначаются гормональные препараты, антидепрессанты, диуретики, различные витаминные препараты и микроэлементы, польза от которых подтверждена рядом исследований; нестероидные противовоспалительные средства, изменение рациона питания и физические упражнения, при необходимости – психотерапия.

При эмоциональной лабильности могут быть назначены психотропные средства – нейролептики и транквилизаторы. Свою эффективность при тяжелом течении ПМС и предменструально дисфорическом расстройстве показали антидепрессанты – СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Основываясь на ряде положительных рандомизированных контролируемых исследований, СИОЗС являются первой линией лечения ПМДР (Casper & Yonkers, 2019; Meir Steiner et al., 2006) [15].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие как ибупрофен, снижают активность миометрия, ингибируя синтез простагландинов и уменьшая секрецию вазопрессина. Однако частота отказов от приема препаратов этой группы составляет почти 25% в связи с рядом побочных эффектов, таких как кровотечение, обострение язвенной болезни, рвота и диарея.

В большом числе публикаций говорится об успешном применении при ПМС витаминов и микроэлементов.

Пиридоксин (витамин В6) – кофактор, необходимый для синтеза катехоламинов и допамина. Витамин В6 осуществляет коррекцию обмена в нейротрансмиттерах, что обосновывает его применение при депрессивных состояниях, раздражительности, отеках, головной боли, метеоризме. Ранее пиридоксин назначали в достаточно больших дозах – до 500 мг, но на сегодняшний день считаются эффективными небольшие дозы (от 50 до 200 мг на протяжении всего менструального цикла или с 16-го по 28-й день на протяжении трех месяцев) [16].

Витамин Е облегчает мастальгию и может быть назначен в течение всего менструального цикла, но предпочтение отдается назначению в лuteиновую фазу.

Дефицит магния также может привести к появлению симптомов ПМС. Было отмечено, что регулярное применение магниевых добавок полезно при ПМС. Женщины, которые получали содержащие магний препараты, отмечали улучшение состояния.

Исследования показывают, что уровень кальция в крови и витамина Д у женщин с ПМС ниже и что применение кальция может снизить тяжесть симптомов. На фоне приема кальция 500 мг два раза в день в течение трех месяцев у женщин с ПМС значительно уменьшились уровень усталости, выраженность депрессии, что было подтверждено в плацебо-контролируемом исследовании. Еще в одном исследовании «случай – контроль» было показано, что прием кальция и витамина Д может снизить риск возникновения ПМС [17].

Масло примулы вечерней, богатый источник гамма-линовой кислоты, часто используется для лечения предменструального синдрома. Отмечено, что его применение дает лечебный эффект при циклической мастальгии.

В качестве гормональной терапии используются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), гестагенные препараты.

Связь ПМС с овуляцией отмечается в целом ряде исследований и считается доказанной. Симптомы ПМС не наблюдаются до наступления менархе, исчезают в случае развития гипогонадотропной аменореи, не отмечаются во время беременности, а также после наступления хирургической или естественной менопаузы.

Эффективность применения эстроген-гестагенных оральных контрацептивов при лечении среднетяжелой и тяжелой форм ПМС подтверждена неоднократно. Одним из примеров может служить рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, которое показало эффективность и приемлемость применения КОК, содержащего дросперонон 3 мг и этинилэстрадиол 20 мкг в лечении женщин с тяжелым предменструальным синдромом и ПМДР¹.

В сравнительном аспекте изучалась эффективность, приемлемость фито- и гормональной терапии при лечении женщин с ПМС средней тяжести и тяжелым течением. В исследование были включены 243 пациентки в

возрасте 16–49 лет со среднетяжелым или тяжелым течением ПМС; 121 женщина получала лечение препаратом сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного (*Vitex agnus castus*, 4 мг); 122 – пероральным контрацептивом, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дросперонона, в режиме 24/4. Тяжесть ПМС и эффективность лечения оценивалась путем анализа опросников, дневников и визуально-аналоговой шкалы, которые заполняли пациентки. Оценка влияния терапии на течение ПМС показала более высокую эффективность фито-препарата в отношении обменно-эндокринных проявлений ПМС, в большей степени пищевого поведения пациенток и мастальгии. При гормональном лечении более выраженная динамика регистрировалась в отношении психоэмоциональных симптомов. Доля женщин, у которых через 6 циклов лечения наступило улучшение состояния, рассчитанная на основе шкалы самооценки опросника, составила 66,1%. Это было сопоставимо с эффективностью гормонального комбинированного микродозированного контрацептивного препарата, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дросперонона, в режиме 24/4 при лечении ПМС (доля женщин 71,3%, $p < 0,05$). Полученные данные позволили сделать вывод, что растительный препарат, содержащий 4 мг сухого экстракта плодов прутняка обыкновенного, эффективен при лечении женщин со среднетяжелым или тяжелым течением ПМС.

Оральные контрацептивы (ОК) подавляют овуляцию, уменьшают толщину эндометрия, что, в свою очередь, приводит к уменьшению объема менструальной кровопотери, снижает уровень простагландинов и, соответственно, боль, связанную с сокращением матки [18, 19]. Однако некоторые побочные эффекты при приеме ОК, такие как тошнота, задержка жидкости, прибавка в весе, наличие ряда противопоказаний у пациентки, могут служить причиной невозможности их приема с целью лечения ПМС. В частности, применение комбинированных контрацептивных препаратов противопоказано при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии, ИБС, венозном тромбозе или тромбоэмболии в анамнезе; при цереброваскулярных нарушениях, мигренях, онкологических заболеваниях, в т. ч. раке молочной железы в настоящем или в течение последних 5 лет жизни, системной красной волчанке, диабете с нейропатией/нефропатией/ретинопатией и др.

На протяжении всей истории медицины внимание врачей и ученых приковано к фитотерапии. Еще в XI в. Авиценна – один из основоположников медицины, известный врач и ученый – подчеркивал, что в медицине существует три основных орудия врача: слово, травы и нож. Чем был вызван и почему до сих пор остается актуальным интерес к фитотерапии? Известно, что биологически активные вещества растительной клетки, которые создавались в процессе эволюции, имеют много общего по своей структуре с веществами, образующимися в клетках животных и человека, в связи с чем препараты на их основе хорошо переносятся и имеют мало

¹ Management of premenstrual syndrome. 2016. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. NICE. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gt-48managementpremenstralsyndrome.pdf>.

противопоказаний при высокой эффективности. На основе растений создаются все новые и новые фитопрепараты. Следует подчеркнуть, что к фитопрепаратам не относятся приготовленные самостоятельно настои, отвары, пилюли. Фитопрепараты – это готовый, имеющий торговое название медицинский продукт, содержащий в качестве активного вещества растение, части растительного материала или их комбинации в сыром или переработанном виде [20].

Термины «фитотерапия» и «фитопрепараты» впервые введены французским врачом Анри Леклерком (Henri Leclerc, 1870–1955), которого по праву считают отцом-основателем фитотерапии. Он является автором многих книг об использовании лекарственных трав в клинических условиях. Самый известный труд, который подводит итоги всей деятельности доктора Леклерка, – «Фитотерапия». Эта книга актуальна и в наши дни. Ее называют основным руководством по фитотерапии.

Современные фитопрепараты должны отвечать следующим требованиям: иметь стандартизованный состав, быть безупречного качества, безопасными, не содержать посторонних примесей. Поэтому используемые в производстве фитопрепаратов растения культивируются и перерабатываются под строгим контролем. Содержание и качество веществ в растительном сырье зависят от почвы, климата, удобрений, содержания влаги, времени сбора растений, качества обработки.

Необходимо подчеркнуть, что побочные реакции при приеме фитопрепаратов встречаются в пять раз реже, чем при использовании других фармпрепаратов, а число противопоказаний значительно меньше. В связи с этим фитопрепараты могут применяться более длительно, при

их использовании лечебный эффект наступает медленнее, но является продолжительным. Наиболее часто в гинекологии фитопрепараты применяют при лечении нарушений менструального цикла, предменструального (ПМС) и климактерического синдромов, воспалительных заболеваний половых органов, мастопатии, мастодинии, масталгии, гиперпролактинемии, заболеваний мочевых путей [21]. Круг показаний к применению фитопрепаратов постоянно расширяется.

Национальной ассоциацией по лечению ПМС (The National Association for Premenstrual Syndrome – NAPS) в 2016 г. были обновлены Рекомендации по лечению предменструального синдрома, где применение препаратов на основе экстракта плодов Vitex agnus-castus было отнесено к уровню доказательности В.

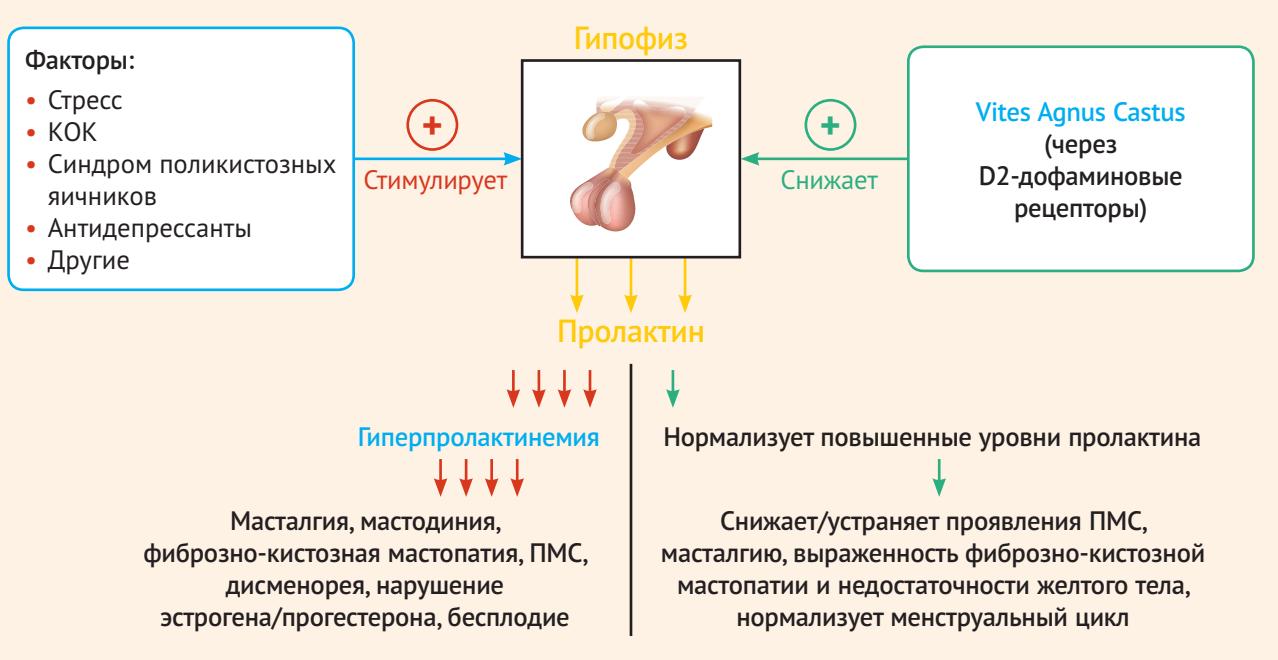
Витекс священный проявляет целый ряд эффектов, оказывая влияние на патогенетические механизмы развития ПМС: секрецию пролактина, гонадотропного рилизинг-гормона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Фитофармацевтические препараты, в состав которых входит экстракт витекса священного, эффективны при лечении гиперпролактинемии, нарушений менструального цикла, ПМС и масталгии (рис. 2).

На основе витекса священного создан негормональный растительный монопрепарат комплексного действия для лечения нарушений менструального цикла и предменструального синдрома Циклодинон®.

Циклодинон® рекомендован для терапии нарушений ритма менструального цикла, вызванного недостаточностью лютеиновой фазы. Препарат также влияет на симптомы ПМС, устраняя головную боль, отеки, нормализуя

Рисунок 2. Фармакологические эффекты Vitex Agnus Castus (адапт. по [8])

Figure 2. Pharmacological effects of Vitex Agnus Castus (adapted from [8])



психическую лабильность, масталгию и мастодинию. Циклодинон® эффективен у женщин разного возраста, удобен при лечении ввиду возможности однократного суточного приема и обладает низким числом побочных эффектов [22]. Курс лечения составляет не менее трех месяцев без перерывов на время менструации и при необходимости может быть продлен.

Данные систематического обзора, опубликованного в 2017 г. в Electron Physician, показали, что в семи из восьми исследований эффект от применения фитопрепарата, содержащего экстракт витекса священного, у женщин с ПМС превосходит плацебо (5 из 6 исследований), пирилоксин и оксид магния. В обзоре представлены данные, что применение экстракта витекса священного у женщин с предменструальным дисфорическим расстройством эквивалентно применению антидепрессанта флуоксетина (Fluoxetinum) [23].

Было отмечено, что побочные эффекты при применении экстракта витекса священного были редкими. Результаты опубликованных рандомизированных контролируемых исследований свидетельствовали о преимуществах экстракта витекса священного при лечении предменструального синдрома, ПМДР и латентной гиперпролактинемии.

Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, и подтвердили эффективность применения фитофармацевтического препарата, содержащего экстракт витекса священного (Циклодинон), у женщин с ПМС средней тяжести и тяжелыми формами (рис. 3).

Рисунок 3. Эффективность применения Циклодинона у женщин с ПМС (адапт. по [13])

Figure 3. Efficiency of Cyclodynnon use in women with PMS [13]

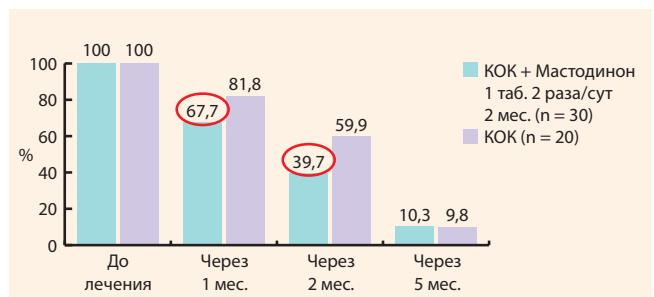


Еще один фитофармацевтический комбинированный препарат, в состав которого входит экстракт витекса священного, – Мастодинон®. Он представляет собой комбинированный препарат на растительной основе, включающий 6 компонентов. Основное терапевтическое действие осуществляется благодаря экстракту из плодов витекса

священного. Остальные растительные компоненты препарата (грудошник горький, стеблевист василистниквидный, цикламен европейский, лилия тигровая, ирис разноцветный) обеспечивают комплексное воздействие на женский организм [22]. Мастодинон® эффективно снижает уровень пролактина и выраженность масталгии, что подтверждено не только клиническими данными, но и данными маммографии у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией (рис. 4) [4].

Рисунок 4. Эффективность применения Мастодинона в лечении масталгии (адапт. по [24])

Figure 4. Efficiency of Mastodynnon application in treatment of mastalgia (adapted from [24])



Ледина А.В., Прилепская В.Н. Мастодинон в лечении масталгии, возникшей при приеме комбинированных пероральных контрацептивов. Акушерство и гинекология. 2011

В целом ряде исследований было доказано, что Мастодинон® нормализует состояние вегетативной нервной системы при ПМС и купирует болезненные проявления в области молочных желез. Наибольшую эффективность препарат продемонстрировал в лечении фиброзно-кистозной мастопатии, синдрома мастодинии, а также ПМС. Значительное улучшение по данным клинико-рентгенологической картины отмечалось у 72,3% пациенток с диффузной мастопатией, у 45,5% с кистозной формой мастопатии, у 78,1% с мастодинией и у 69,9% с сопутствующими нарушениями цикла (рис. 5).

Дофаминергические эффекты, которыми обладает Мастодинон, оказывают патогенетически обоснован-

Рисунок 5. Изменение клинико-рентгенологической картины при применении Мастодинона (адапт. по [22])

Figure 5. Changes in the clinical and radiological pattern when using Mastodynnon (adapted from [22])



ный лечебный эффект при предменструальной мастодинии и других симптомах предменструального синдрома. Исследование, проведенное в 2011 г., показало положительную динамику индекса Кердо (показатель, использующийся для оценки деятельности вегетативной нервной системы), который отражает наличие и степень вегетативного дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим влиянием на сердечно-сосудистую систему, на фоне лечения Мастодиноном. У пациенток после терапии Мастодиноном наблюдалась нормализация функционального состояния симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [23, 25].

Препарат принимают по 1 таблетке (или 30 капель) два раза в день на протяжении не менее трех месяцев. Улучшение наступает, как правило, через 6 нед. приема препарата. Если после прекращения приема жалобы возобновляются, то терапию следует продолжить после консультации с лечащим врачом [22].

В исследованиях, проведенных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, было изучено качество жизни пациенток с ПМС средней и тяжелой степени тяжести до и после лечения фитопрепаратором на основе витекса священного и комбинированным оральным контрацептивом. Результаты подтвердили, что тактика ведения пациенток с ПМС должна быть дифференцированной и базироваться на клинических проявлениях синдрома. Тяжесть ПМС и эффективность лечения оценивалась путем анализа опросников, дневников и визуально-аналоговой шкалы, которые заполняли пациентки. В результате была показана высокая эффективность фитопрепарата в лечении обменно-эндокринных проявлений ПМС, в большей степени это относится к изменению пищевого поведения и масталгии. Растительный препарат, содержащий 4 мг сухого экстракта витекса священного, был эффективен при лечении женщин со среднетяжелым или тяжелым течением ПМС [3, 7, 13].

Отмечено, что при легкой форме ПМС эффективно проведение обучающих семинаров, школы пациентов (эффективность 60,4%). При преобладании обменно-эндокринных нарушений было показано применение фитопрепарата, содержащего экстракт плодов на основе витекса священного (эффективность 66,1%). В результате лечения пациентки, принимавшие фитопрепарат на основе витекса священного, отмечали значимое улучшение состояния, в т. ч. качества жизни. Более выраженный эффект отмечен в отношении обменно-эндокринных и физических проявлений ПМС (снижение аппетита, вздутия живота, мастодинии, масталгии и болевых проявлений).

Результаты исследования, изучающего качество жизни у женщин с ПМС [14, 20], подтвердили, что качество жизни этих пациенток значительно снижено, особенно при тяжелой форме, и проявлялось снижением показателей специальных шкал «ролевое физическое функционирование» ($41,8 \pm 23,9$), «эмоциональное

функционирование» ($47,7 \pm 25,0$), «жизнеспособность» ($69,1 \pm 11,4$) и деформацией диаграммы качества жизни ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предменструальный синдром – это патологический симптомокомплекс, который значительно снижает качество жизни женщины. Этиология и патогенез его до настоящего времени изучены недостаточно. Но вместе с тем определены основные направления в его диагностике, лечении и профилактике.

Циклическая активность яичников – важный фактор развития ПМС, поэтому одним из основных принципов лечения синдрома, особенно его тяжелой формы, является подавление овуляции, т. е. циклических эндокринных и биохимических изменений, которые обуславливают основные симптомы заболевания. В первую очередь этими свойствами обладают гормональные препараты.

Существующие рекомендации по лечению ПМС, подтвержденные рандомизированными контролируемыми исследованиями, свидетельствуют об эффективности применения комбинированных оральных контрацептивов. Однако КОК имеют ряд противопоказаний и эффектов, которые могут оказывать нежелательное влияние на женский организм, продолжительность и особенно приемлемость лечения.

В этой связи важными для клинициста является возможность применения фитопрепараторов, обладающих широким терапевтическим спектром действия, благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью и приемлемостью. Кроме того, фитопрепараторы могут использоваться так длительно, как это необходимо, в т. ч. женщинами, имеющими противопоказания к гормональной терапии.

Следует отметить, что при применении фитопрепараторов получены весьма положительные результаты как в рандомизированных контролируемых исследованиях, так и в реальной клинической практике.

Таким образом, необходимо отметить, что тактика ведения пациенток с ПМС должна быть дифференцированной с учетом тяжести течения заболевания и результатов обследования пациенток. При этом важную роль играет профилактика, направленная на улучшение физического и психоэмоционального состояния женщины с помощью диеты, максимального снижения психоэмоциональных нагрузок, коррекции образа жизни, отказа от вредных привычек и др. Терапия ПМС должна учитывать состояние общего и репродуктивного здоровья женщины, сопутствующие заболевания, переносимость лечения и т. д. Эти принципы должны быть положены в основу профилактики, диагностики и лечения женщин с ПМС.



Поступила / Received 20.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.08.2020
Принята в печать / Accepted 09.08.2020

Список литературы

- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. *Гинекологическая эндокринология*. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 512 с. Режим доступа: <https://www.03book.ru/upload/iblock/abd/abd6531e2acc54a03220aa69407a3632.pdf>.
- Коннолли А., Бриттон А., Прилепская В.Н. (ред.). *Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена*. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 504 с. Режим доступа: <https://www.03book.ru/upload/iblock/8ee/8eee53e860aa8d4d1d0f44be3287ba18.pdf>.
- Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Твердикова М.А. Предменструальный синдром: тактика ведения пациенток в амбулаторно-клинической практике. *Репродуктивная эндокринология*. 2013;(4):30–34. Режим доступа: http://reproduct-endo.com.ua/pdf/12/30_34.pdf.
- Шляпников М.Е., Портянникова Н.П., Линева О.И., Неганова О.Б. Предменструальное дисфорическое расстройство: методы диагностики и терапии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018;(3):48–55. doi: 10.23648/UMBj.2018.31.17215.
- Bäckström T., Bixo M., Johansson M., Nyberg S., Ossewaarde L., Ragagnin G. et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog Neurobiol*. 2014;113:88–94. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.07.005.
- Zukov I., Ptacek R., Raboch J., Domluvilová D., Kuzelová H., Fischer S., Kozelek P. Premenstrual dysphoric disorder – review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy. *Prague Med Rep*. 2010;111(1):12–24. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Premenstrual-dysphoric-disorder-review-of-actual-%C5%BDukov-Pt%C3%A1%C4%8Dek/f130f0507a5103f4294a92a3d7b9818857bbb08b>.
- Ледина А.В., Прилепская В.Н. Качество жизни женщин с предменструальным синдромом в динамике лечения негормональными и гормональными препаратами. *Гинекология*. 2014;16(3):28–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21814932>.
- Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Лестница жизни современной женщины: как сохранить здоровье. Возможности и перспективы фитотерапии (в помощь практикующему врачу). *Гинекология*. 2019;21(2):12–17. doi: 10.26442/20795696.2019.2.190376.
- Imai A., Ichigo S., Matsunami K., Takagi H. Premenstrual Syndrome: Management and Pathophysiology. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):123–128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054102>.
- Hofmeister S., Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician*. 2016;94(3):236–240. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479626>.
- Panay N. Management of Premenstrual Syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009;35(3):187–194. doi: 10.1783/147118909788708147.
- Panay N., Studd J.W.W. The Management of PMS/PMDD through ovarian cycle suppression. In: O'Brien S., Rapkin AJ., Schmidt PJ. (eds.). *The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD*. London: Informa Healthcare; 2007. Available at: https://books.google.ru/books?hl=en&lr=&id=zAAep7D09D4C&oi=fnd&pg=PP1&ots=HVSQnHtEla&sig=YsrAVGr9eCo0eFycTDs_NP7dfEM&redir_esc=y#v=onepage&q=f=false.
- Prilepskaya V.N., Ledina A.V., Tagiyeva A.V., Revazova F.S. Vitex agnus castus: successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas*. 2006;55(Suppl. 1):55–63. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.06.017.
- Ледина А.В., Прилепская В.Н. Предменструальный синдром: возможности дифференцированного подхода к лечению. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11). doi: 10.18565/aig.2018.11.92–97.
- O'Brien S., Rapkin AJ., Schmidt PJ. (eds.) *The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD*. London: Informa Healthcare; 2007. 200 p. Available at: https://books.google.ru/books?hl=en&lr=&id=zAAep7D09D4C&oi=fnd&pg=PP1&ots=HVSQnHtEla&sig=YsrAVGr9eCo0eFycTDs_NP7dfEM&redir_esc=y#v=onepage&q=f=false.
- Kashanian M., Mazinani R., Jalalmanesh S., Babayanad Ahari S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;96(1):43–44. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.09.014.
- De Souza M.C., Walker A.F., Robinson P.A., Bolland K. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000;9(2):131–139. doi: 10.1089/152460900318623.
- Rafieian-Kopaei M., Mohavedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. *Electron Physician*. 2017;9(1):3685–3689. doi: 10.19082/3685.
- Lopez M.L., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(2):CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
- Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Предменструальный синдром и качество жизни женщины. Эффективность фитопрепаратов. В помощь практикующему врачу. *Медицинский совет*. 2017;(13):15–19. doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-15-19.
- Свидинская Е.А., Есина Е.В. Возможности использования витаминно-минерального комплекса Тайм Фактор для коррекции нарушений менструального цикла и уменьшения проявлений предменструального синдрома. *РМЖ*. 2015;(14):825–829. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmognosti_ispolzovaniya_vitaminno-minerальногоКомплекса_Taym_Faktor_dlya_korrekcii_narusheniy_menstrualnogocikla_i_umenysheniya_proyavleniy_predmenstруального_sindroma.
- Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастадином. *Лечящий врач*. 1999;(8). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/1999/08/4528098>.
- Ma L., Lin S., Chen R., Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with Vitex agnus cactus (BNO 1095) in Chinese women. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(8):612–616. doi: 10.3109/09513591003632126.
- Ледина А.В., Прилепская В.Н. Мастадинон в лечении масталигии, возникшей при приеме комбинированных пероральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2011;(7–1):63–68. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Effektivnost-lecheniya-mastalpii-voznikshei-na-fone-prima-kombinirovannyh-oralnyh-kontraceptivov-preparatom-ekstrakta-Vitex-Agnus-Castus.html>.
- Zamani M., Neghab N., Torabian S. Therapeutic Effect of Vitex Agnus Castus in Patients with Premenstrual Syndrome. *Acta Med Iran*. 2012;50(2):101–106. Available at: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/3866>.

References

- Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. *Gynecological endocrinology*. 6th ed. Moscow: Medpress-inform; 2017. 512 p. (In Russ.) Available at: <https://www.03book.ru/upload/iblock/abd/abd6531e2ac-c54a03220aa69407a3632.pdf>.
- Connolly A., Britton A. (eds.) *Women's Health in Primary Care*. Cambridge University Press; 2017. Available at: <https://www.cambridge.org/core/books/womens-health-in-primary-care/8884878C484A681FEEC6CE573F25909>.
- Serov V.N., Tyutyunnik V.L., Tverdikova M.A. Premenstrual Syndrome: clinical management of Patients in the Outpatient Practice. *Reproduktyvnaia endokrinologiya = Reproductive Endocrinology*. 2013;(4):30–34. (In Russ.) Available at: http://reproduct-endo.com.ua/pdf/12/30_34.pdf.
- Shlyapnikov M.E., Portyanikova N.P., Lineva O.I., Neganova O.B. Premenstrual dysphoric disorder: diagnosis and therapy. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2018;(3):48–55. (In Russ.) doi: 10.23648/UMBj.2018.31.17215.
- Bäckström T., Bixo M., Johansson M., Nyberg S., Ossewaarde L., Ragagnin G. et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog Neurobiol*. 2014;113:88–94. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.07.005.
- Zukov I., Ptacek R., Raboch J., Domluvilová D., Kuzelová H., Fischer S., Kozelek P. Premenstrual dysphoric disorder – review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy. *Prague Med Rep*. 2010;111(1):12–24. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Premenstrual-dysphoric-disorder-review-of-actual-%C5%BDukov-Pt%C3%A1%C4%8Dek/f130f0507a5103f4294a92a3d7b9818857bbb08b>.
- Ледина А.В., Прилепская В.Н. Quality of life of women with premenstrual syndrome in dynamics of nonhormonal treatment and hormonal therapy. *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;16(3):28–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21814932>.
- Prilepskaya V.N., Nazarenko E.G. Ladder of life of a modern woman: how to maintain health. Opportunities and prospects of phytotherapy (to help a practitioner). *Ginekologiya = Gynecology*. 2019;21(2):12–17. (In Russ.) doi: 10.26442/20795696.2019.2.190376.
- Imai A., Ichigo S., Matsunami K., Takagi H. Premenstrual Syndrome: Management and Pathophysiology. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):123–128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054102>.
- Hofmeister S., Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician*. 2016;94(3):236–240. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479626>.
- Panay N. Management of Premenstrual Syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009;35(3):187–194. doi: 10.1783/147118909788708147.
- Panay N., Studd J.W.W. The Management of PMS/PMDD through ovarian cycle suppression. In: O'Brien S., Rapkin AJ., Schmidt PJ. (eds.). *The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD*. London: Informa Healthcare; 2007. Available at: https://books.google.ru/books?hl=en&lr=&id=zAAep7D09D4C&oi=fnd&pg=PP1&ots=HVSQnHtEla&sig=YsrAVGr9eCo0eFycTDs_NP7dfEM&redir_esc=y#v=onepage&q=f=false.
- Prilepskaya V.N., Ledina A.V., Tagiyeva A.V., Revazova F.S. Vitex agnus castus: successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas*. 2006;55(Suppl. 1):55–63. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.06.017.
- Ледина А.В., Прилепская В.Н. Premenstrual Syndrome: opportunities for a Differentiated Approach to Treatment. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(11). (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.11.92–97.

15. O'Brien S., Rapkin AJ., Schmidt PJ. (eds.) *The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD*. London: Informa Healthcare; 2007. 200 p. Available at: https://books.google.ru/books?hl=en&lr=&id=zAAep7DO9D4C&oi=fnd&pg=PP1&ots=HVSQnHtEla&sig=YsrAVGr9eCo0eFycTDs_NP7dfEM&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
16. Kashanian M., Mazinani R., Jalalmanesh S., Babayanzad Ahari S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;96(1):43–44. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.09.014.
17. De Souza M.C., Walker A.F., Robinson P.A., Bolland K. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000;9(2):131–139. doi: 10.1089/152460900318623.
18. Rafieian-Kopaei M., Movahedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. *Electron Physician*. 2017;9(1):3685–3689. doi: 10.19082/3685.
19. Lopez M.L., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(2):CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
20. Prilepskaya N., Dovletkhanova E.R. Premenstrual syndrome and quality of life of woman effectiveness of herbal drugs. As assistance to the practitioner. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2017;(13):15–19. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-15-19.
21. Svidinskaya E.A., Esina E.V. Vitamin-mineral complex Time Factor options for the management of menstrual irregularities and reduction of manifestations of premenstrual syndrome. *RMZh = RMJ*. 2015;(14):825–829. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmognosti_ispolzovaniya_vitaminino-mineralychnogo_kompleksa_Taym_Faktor_dlya_korrekcii_narusheniij_menstrualynogo_cikla_i_umenysheniya_proyavleniy_predmenstrualynogo_sindroma/.
22. Burdina L.M. Treatment of breast diseases and related disorders of the menstrual function mastodonin. *Lechashchi vrach = Attending Doctor*. 1999;(8). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/1999/08/4528098>.
23. Ma L., Lin S., Chen R., Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with Vitex agnus cactus (BNO 1095) in Chinese women. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(8):612–616. doi: 10.3109/09513591003632126.
24. Ledina A.V., Prilepskaya V.N. Efficiency of treatment for mastalgia resulting from the use of combined oral contraceptives, Vitex agnus castus extract. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2011;(7–1): 63–68. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Effektivnost-lecheniya-mastalgii-voznikshei-na-fone-priema-kombinirovannyh-oralnyh-kontraceptivov-preparatom-ekstrakta-Vitex-Agnus-Castus.html>.
25. Zamani M., Neghab N., Torabian S. Therapeutic Effect of Vitex Agnus Castus in Patients with Premenstrual Syndrome. *Acta Med Iran*. 2012. 50(2):101–106. Available at: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/3866>.

Информация об авторах:

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке, руководитель 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: v_prilepskaya @oparina4.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

Information about the authors:

Vera N. Prilepskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Head of the Scientific and Polyclinic 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru

Elmira R. Dovletkhanova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific and Polyclinic 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: eldoc@mail.ru

Гормональная терапия больных эндометриозом – современное состояние проблемы (обзор литературы)

А.В. Козаченко, ORCID: 0000-0002-5573-6694, e-mail: andreykozachenko@list.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 крайне актуальной проблеме лечения эндометриоза, которая является предметом изучения ученых всего мира. Ни в нашей стране, ни за ее рубежами не существует лекарственного средства, обладающего 100% эффективностью в отношении эндометриоидных гетеротопий и лишенного выраженных побочных действий. В дополнение к этому доказательная база, полученная при проведении рандомизированных клинических исследований по эффективности лекарственной терапии эндометриоза, не обладает достаточным качеством с позиции методологии проведения исследования.

В российских клинических рекомендациях по лечению эндометриоза постулировано, что оперативное вмешательство является основным этапом в лечении этого заболевания. Задачи лечения эндометриоза состоят в удалении эндометриоидного очага, уменьшении интенсивности болей, лечении бесплодия, предотвращении прогрессирования и профилактике рецидивов заболевания.

В настоящее время отсутствует универсальная медикаментозная терапия эндометриоза, а применяемое лекарственное лечение является неспецифическим и направлено преимущественно на уменьшение выраженной имеющихся симптомов. Лекарственное лечение эндометриоза подбирают индивидуально, в зависимости от степени распространения заболевания, клинической симптоматики и потребностей самой пациентки. Помимо указанного при выборе гормональной терапии эндометриоза следует принимать во внимание эффективность лекарственного средства, его индивидуальную переносимость, стоимость лечения, опыт врача в лечении этим препаратом, выполнение пациенткой рекомендаций доктора.

В статье приведены возможные алгоритмы выбора стратегии лечения эндометриоза хирургическими и медикаментозными средствами. Рассмотрены принципы и особенности действия гормональных препаратов, предназначенных для лечения эндометриоза. Проведен обзор и анализ современных клинических данных, касающихся проблемы лечения эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, наружный genitalный эндометриоз, dienogest, гормональная терапия эндометриоза, дидрогестерон

Для цитирования: Козаченко А.В. Гормональная терапия больных эндометриозом – современное состояние проблемы (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(13):116–123. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-116-123.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Hormone therapy for patients with endometriosis: status update on the problem (literature review)

Andrey V. Kozachenko, ORCID: 0000-0002-5573-6694, e-mail: andreykozachenko@list.ru

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

Abstract

The article is devoted to the extremely pressing issue of the treatment of endometriosis, which is the object of a thorough study by scientists around the world. There is no drug that is 100% effective against endometrioid heterotopias and has no pronounced side effects either in our country, or abroad. In addition, the quality of evidence base generated on the basis of randomized clinical trials on the effectiveness of drug therapy for endometriosis is not sufficient in terms of research methodology.

The Russian clinical guidelines for the management of endometriosis postulate that operational intervention is the main stage in the treatment of this disease. The treatment of endometriosis is aimed to remove the endometriotic lesion, reduce pain intensity, treat infertility, prevent progression or recurrences of the disease.

There is currently no universal drug therapy for endometriosis, and the drug therapy used to treat it is nonspecific and primarily aims to reduce the severity of existing symptoms. The drug therapy for endometriosis is chosen on case-by-case basis, depending on the extent of the disease, clinical symptoms and the patient's needs. In addition to the above, the choice of hormone therapy for endometriosis should take into account the efficacy of a drug, its individual tolerance, the cost of treatment, the doctor's experience in using this drug, the patient's compliance with the doctor's recommendations.

The article presents possible algorithms for choosing strategies in the treatment of endometriosis using surgical and pharmaceutical methods. The authors discussed the principles and mechanisms of action of hormonal drugs intended for the treatment of endometriosis. The review and analysis of modern clinical data on the problem of treatment of endometriosis is presented.

Keywords: endometriosis, external genital endometriosis, dienogest, hormone therapy for endometriosis, dydrogesterone

For citation: Kozachenko A.V. Hormone therapy for patients with endometriosis: status update on the problem (literature review). *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(13):116–123. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-116-123.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз представляет собой часто встречающееся гинекологическое заболевание, являющееся социально значимой проблемой, которая оказывает негативное влияние на функционирование различных органов и систем женского организма.

Одна из проблем терапии эндометриоза связана с отсутствием универсальных лекарственных средств. Наибольшей эффективностью обладают гормональные препараты, имеющие допустимые побочные эффекты, снижающие вероятность прогрессирования и рецидивирования заболевания, выполнения повторного оперативного вмешательства. Патогенетической основой действия гормональных препаратов в лечении эндометриоза является временное угнетение функции яичников с помощью агонистов или антагонистов Гн-РГ, ингибиторов ароматазы или запуск механизмов атрофии очагов эндометриоза за счет гестагенов, селективных модуляторов прогестероновых рецепторов или комбинированных оральных контрацептивов. Атрофия эндометриоидных гетеротопий достигается за счет подавления овуляции, значительного снижения эстрadiола в сыворотке крови, уменьшения кровоснабжения матки.

Следовательно, гормональное лечение эндометриоза основано на допущении, что эндометриоидные гетеротопии или эктопический эндометрий также подвержены воздействию стероидных гормонов, как и эзотический эндометрий, и претерпевают те же циклические изменения [1]. Вследствие этого направленность действия медикаментозной терапии ориентирована на местное и системное снижение уровня эстрогенов в крови, восстановление резистентности рецепторов прогестерона. Идеальный гормональный препарат для лечения эндометриоза должен устранять тазовую боль, не вызывая гипострогоенное состояние, при этом сохраняя и повышая fertильность, не иметь побочных действий на организм, применяться длительное время с хорошей переносимостью и быть недорогим.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Гормональное лечение может использоваться в качестве эмпирической терапии пациенток с симптомами, характерными для эндометриоза, а также в качестве адьювантной терапии после хирургического вмешательства для профилактики рецидива.

К применяемым внутрь гестагенам относятся медроксипрогестерона ацетат, норэтистераона ацетат, дидрогестерон и диеногест. Помимо этого, ряд гестагенов для лечения эндометриоза могут вводиться в организм женщины внутримышечно, подкожно или внутриматочно [2]. Преимуществами лечения с помощью содержащей левоноргестрел ВМС являются отсутствие необходимости в ежедневном приеме таблеток и контрацептивное действие спирали.

Среди основных недостатков терапии агонистами Гн-РГ следует отметить снижение минеральной плотности

костной ткани, тяжелые вегетативные реакции в виде «приливов», которые требуют дополнительной заместительной терапии эстрогенами, и высокую стоимость препаратов.

Достаточной эффективностью в купировании симптомов, связанных с эндометриозом, обладает антагонист Гн-РГ элаголикс, который применяется внутрь ежедневно в дозировке от 150 до 400 мг [3, 4]. Это действие препарата обеспечивается дозозависимым выраженным снижением уровня эстрогенов в крови, что почти у каждой второй пациентки может вызывать «приливы». Элаголикс также способствует снижению минеральной плотности костной ткани [5, 6]. К сожалению, в Российской Федерации этот препарат пока не прошел государственную регистрацию.

В Российской Федерации зарегистрированы только 2 пероральных гестагена для лечения эндометриоза – диеногест и дидрогестерон [7]. В США Food and Drug Administration одобрила для лечения эндометриоза тоже только 2 гестагена – норэтиндрона ацетат и депонированный медроксипрогестерона ацетат.

В систематическом обзоре 128 статей, посвященных медикаментозному лечению гистологически верифицированного эндометриоза после хирургического лечения, в качестве лекарственных препаратов первой линии терапии указаны гестагены и комбинированные оральные контрацептивы [8].

Однако в своем систематическом обзоре французские исследователи рекомендуют в качестве первой линии терапии эндометриоза комбинированные оральные контрацептивы и содержащую левоноргестрел ВМС (уровень доказательности В) [9]. Ко второй линии терапии они относят дезогестрел, имплантаты с этоногестролом, агонисты Гн-РГ и диеногест (уровень доказательности С). При лечении агонистами Гн-РГ авторы рекомендуют дополнительную поддерживающую терапию эстрогенами (уровень доказательности В). Для предотвращения рецидива болевого синдрома после хирургического лечения устанавливается содержащая левоноргестрел ВМС или назначаются КОК (уровень доказательности В).

По мнению отечественных ученых [10], препаратом выбора для лечения женщин с хроническим болевым синдромом при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) является диеногест 2 мг (Зафрилла[®]), зарегистрированный в России в 2019 г.

Как и натуральный прогестерон, Зафрилла[®] демонстрирует преимущественно периферический гестагенный эффект в отличие от других синтетических гестагенов. Его способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия выше, чем у других прогестагенов (медроксипрогестерона, левоноргестрела, норэтистераона, дроспиренона). Зафрилла[®] обладает выраженным антиэстрогенным действием на эндометрий, нормализует иммунологические показатели в перитонеальной жидкости: уменьшает количество мононуклеаров в перитонеальной жидкости, усиливает их естественную киллерную активность, снижает продуцирование брюшинными макрофагами интерлейкина-1β. Эффективность 2 мг диеногеста при ежедневном приеме в течение 24 нед. сравнима с эффек-

тивностью традиционной схемы применения даназола или агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Однако в отношении безопасности и переносимости терапия диеногестом имеет явные преимущества: меньшее количество побочных эффектов, чем в большинстве известных терапевтических схем.

Этот препарат также эффективен при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом [11]. В рандомизированное открытое многоцентровое исследование Н.В. Артымук и соавт. было включено 150 больных с гистологически подтвержденным эндометриозом и бесплодием, которые после хирургического лечения были разделены на 2 группы: получавшие агонисты ГрРГ (бусерелин или диферелин) в течение 3 мес. и получавшие диеногест 2 мг в течение 6 мес. В результате проведенного лечения частота наступления спонтанной беременности в обеих группах статистически не различалась ($p = 0,870$).

По результатам проведенного метаанализа данных, касающихся эффективности лечения болевого синдрома при эндометриозе, наиболее выраженное снижение боли отмечалось при приеме диеногеста в сравнении с даназолом, медроксипрогестероном и гозерелином [12].

Высокая эффективность диеногеста обеспечивается не только его супрессивным действием на эндометриоидные гетеротопии, но и противовоспалительным влиянием на ткани, окружающие очаг эндометриоза, путем воздействия на синтез простагландинов, провоспалительных цитокинов, тканевых факторов роста и сигнальных киназ [13].

Проблема хронической тазовой боли при НГЭ является чрезвычайно сложной, а ее решение находится на стыке нескольких специальностей: гинекологии, неврологии, хирургии, психологии. Синдром хронической тазовой боли при эндометриозе имеет смешанный патогенетический механизм развития, включающий как местную воспалительную реакцию, так и формирование синдрома центральной сенситизации [14]. В исследовании Д.Е. Кузнецовой и соавт. при изучении результатов лечения 105 пациенток с НГЭ было выявлено, что для купирования болевого синдрома помимо приема диеногеста 2 мг необходимо дополнительное назначение препаратов центрального действия – габапентина и амитриптилина, которые способствуют снижению восприятия инвертированной болевой импульсации и улучшению параметров вегетативного гомеостаза.

Интенсивность болевого синдрома при НГЭ имеет прямую корреляционную зависимость от степени распространения заболевания. Применение гестагена в качестве единственного лекарственного средства после хирургического лечения эндометриоза обеспечивает значительное уменьшение болевых ощущений, воздействуя не только на рецепторы прогестерона, но и на другие стероидные рецепторы: эстрогеновые, андрогеновые, глюкокортикоидные [15]. А прием в послеоперационном периоде в дополнение к диеногесту нестероидных противовоспалительных препаратов и трициклических антидепрессантов достоверно снижает выраженность болевого синдрома по сравнению с монотерапией диеногестом [16].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Частота рецидива НГЭ после оперативного лечения в течение 3 лет может быть 22%. Факторами риска рецидива заболевания являются: интенсивная ациклическая тазовая боль, наличие операций по поводу эндометриоза в анамнезе, бесплодие, стимуляция овуляции гормональными препаратами в рамках проведения программы ВРТ, 3–4 степень распространения заболевания, выраженный спаечный процесс в малом тазу, инфильтративные формы эндометриоза, большие размеры эндометриоидных кист, двустороннее поражение яичников. Наибольшая эффективность профилактики рецидива НГЭ обеспечивается приемом диеногеста 2 мг в течение 6–9 мес. [17].

Применение диеногеста в дозе 2 мг в послеоперационном лечении больных с тяжелыми формами связанными с эндометриозом бесплодия позволяет увеличить шансы наступления спонтанной беременности, уменьшить проявления болевого синдрома и снизить частоту рецидивов заболевания [18, 19].

В проспективном рандомизированном исследовании 62 больных НГЭ, подвергшихся хирургическому лечению, были изучены в сравнительном аспекте эффективность и переносимость диеногеста 2 мг в течение 6 мес. и агониста Гр-РГ в течение 3 мес. [20]. Проводилась оценка первичного исхода (частота наступления беременности) и вторичного исхода (интенсивность болевого синдрома, диспареуния, дисменорея, а также побочных эффектов терапии). Авторы установили, что диеногест и агонисты Гр-РГ обладают одинаковой эффективностью в отношении купирования связанных с эндометриозом симптомов, при этом после приема диеногеста была отмечена значительно меньшая частота неразвивающихся беременностей (5% против 11,9% в группе с агонистами Гр-РГ).

В дополнение к этому назначение диеногеста 2 мг в течение 6 мес. после удаления эндометриоидных кист яичников и иссечения очагов эндометриоза брюшины способствует снижению тазовой боли в 2 раза, выраженности диспареунии – в 3,5 раза [21]. Следует отметить, что восстановление нормального менструального цикла через 1,5–2 мес. после терапии диеногестом отмечается у 94% больных, а из побочных эффектов препарата преобладает снижение либидо в 3% наблюдений.

В рандомизированном двойном слепом исследовании 220 пациенток с эндометриозом в китайской популяции была констатирована высокая эффективность диеногеста в купировании связанного с эндометриозом болевого синдрома при отсутствии негативного воздействия на минеральную плотность костной ткани [22]. Схожие данные были получены в плацебо-контролированном рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности диеногеста 2 мг в течение 6 мес. у 255 больных эндометриозом в Китае [23].

В научной литературе неоднократно отмечалось, что частота рецидивов эндометриоза с возвращением клинической симптоматики в полном объеме после проведенного хирургического лечения значительно выше у

пациенток, не получавших противорецидивное гормональное лечение [24].

В настоящее время считается, что различия в клиническом ответе на гормональное лечение объясняются различной концентрацией нервных волокон в эндометриоидных гетеротопиях или окружающих их тканях, особенностями местной чувствительности и центральной сенситизации, преобладанием того или иного симптома – дисменореи или диспареунии, а также психосоциальными факторами [25, 26].

Уменьшение частоты рецидивов эндометриоза не имеет различий при использовании как диеногеста, так и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, однако тяжесть побочных эффектов была более выражена у пациенток, получавших агонисты [18].

Длительный прием диеногеста 2 мг обеспечивает значительное улучшение качества жизни больных с верифицированным диагнозом «эндометриоз», способствует достижению длительной ремиссии заболевания [27–32], уменьшению проявлений болевого синдрома и диспареунии [33–35]. Этот эффект обеспечивается выраженным антиплифративным действием препарата, устраняющего основные симптомы эндометриоза. В дополнение к этому, по данным В.Е. Балан и соавт., длительный прием диеногеста 2 мг более 1 года практически не приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, что было изучено с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедра [36].

Однако в исследовании корейских ученых было выявлено негативное влияние диеногеста на минеральную плотность костной ткани больных эндометриозом после хирургического лечения, получавших препарат длительное время [37]. При этом максимальное снижение минеральной плотности, определявшейся по той же методике, как и в работе отечественных исследователей, отмечалось в первые 6 мес. приема диеногеста.

Длительный прием диеногеста демонстрирует свою высокую эффективность даже при лечении распространенного инфильтративного эндометриоза с поражением кишечной трубки – колоректального эндометриоза, обеспечивая уменьшение объема эндометриоидного инфильтрата, снижение болей, устранение кишечной симптоматики (запоров, диареи, кишечной колики) и повышение качества жизни [38].

По данным проспективного когортного исследования в рамках рутинной клинической практики, проведенного в 36 медицинских центрах стран Юго-Восточной Азии (Таиланд, Индонезия, Республика Корея, Малайзия, Филиппины и Сингапур), было выявлено значительное повышение качества жизни больных эндометриозом, получавших диеногест, и достоверное ослабление или исчезновение тазовой боли [39].

На основании анализа результатов лечения 37 больных эндометриозом, у которых непрерывно применялся диеногест 2 мг в течение 5 лет, было отмечено достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома, снижение частоты повторных хирургических вмешательств

по поводу рецидива заболевания [35]. Из побочных эффектов преобладали эпизоды угнетения настроения и редко – крайне скучные ациклические кровяные выделения из половых путей.

В отечественной литературе имеется описание нескольких случаев приема диеногеста 2 мг в течение 6 лет больными аденомиозом с хорошим клиническим эффектом, без выраженных побочных реакций [40]. В поддержку длительного применения диеногеста (Зафрилла[®]) для устранения хронической тазовой боли у больных аденомиозом высказываются и другие отечественные ученые [41].

На основании систематического анализа данных литературы было отмечено, что уменьшение болевого синдрома при лечении больных аденомиозом достигается при использовании содержащей левоноргестрел ВМС и диеногеста [42]. В систематическом обзоре и мета-анализе проспективных исследований, проведенном A.M. Abbas et al., были убедительно показаны высокая эффективность и безопасность применения содержащей левоноргестрел ВМС при медикаментозном лечении больных аденомиозом. Авторы также отметили уменьшение или полное исчезновение клинических симптомов заболевания, уменьшение объема матки и толщины эндометрия, улучшение лабораторных показателей – нормализацию уровня гемоглобина [43].

По данным недавно опубликованного метаанализа 10 тщательно отобранных статей, проведенного A. Zakhari et al., убедительно доказано, что прием диеногеста значительно снижает риск рецидива эндометриоза у больных после проведения хирургического лечения (1184 больные) в сравнении с пациентками, не получавшими гормональную терапию (846 пациенток) [44].

На основании большого количества клинических наблюдений в исследовании М.И. Ярмолинской и соавт. было установлено, что длительное применение диеногеста 2 мг в течение 10–37 мес. после хирургического лечения НГЭ является эффективным, в т. ч. у больных с распространенной формой заболевания, рецидивирующими характером его течения и, что особенно важно, у пациенток со сниженным овариальным резервом, планирующих беременность [45]. Так, на фоне 6-месячного курса лечения диеногестом было отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома: выраженность дисменореи снизилась в 4,4 раза, диспареунии – в 2 раза, тазовой боли – в 2,5 раза, дизурии – в 3 раза, дисхезии – в 3,4 раза. После длительной терапии диеногестом беременность наступила у 33,8% женщин, страдавших бесплодием: в естественном цикле – у 41,5%, в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий – у 58,5%.

Ряд исследователей, проводивших сравнительное изучение эффективности диеногеста и гозерелина при синдроме хронических тазовых болей, вызванных эндометриозом, установили их одинаковую результативность. Также было отмечено улучшение самочувствия больных, их настроения, активности, качества жизни, снижение уровня тревожно-депрессивных состояний при дополнительном применении психотерапии [10].

По результатам метаанализа литературных источников, проведенного A. Samy et al., прием диеногеста, комбинированных оральных контрацептивов и элаголикса (антагониста Гн-РГ) в течение 3 мес. обеспечивает значительное снижение болевого синдрома, в то время как через 6 мес. лечения наибольший эффект в снижении боли обеспечивается агонистами Гн-РГ, содержащей левоноргестрел ВМС и диеногестом [46]. Однако необходимо отметить, что, по мнению R.F. Casper, применение комбинированных оральных контрацептивов при лечении эндометриоза является «off-label» терапией [47].

Большую проблему представляет лечение больных эндометриоидными кистами яичников на фоне бесплодия и исходно сниженного овариального резерва. Известно, что энуклеация эндометриоидной кисты или резекция яичника приводят к еще большему уменьшению числа примордиальных фолликулов, что требует бережного, дифференцированного подхода к лечению этого контингента больных [48].

В исследовании S. Angioni et al. было проведено изучение результатов лечения 81 пациентки с эндометриоидными кистами яичников, 40 из которых получали диеногест 2 мг, а 41 – комбинированные оральные контрацептивы [49]. В обеих группах больных было одинаковое по степени уменьшение болевых ощущений, однако в группе, получавшей диеногест, отмечено более выраженное уменьшение диаметра эндометриоидных кист ($p < 0,001$). Данный подход позволил в ряде случаев избежать хирургического вмешательства.

Схожие результаты были получены A. Xholli et al. [50], а также Jae Hoon Lee et al., изучавшими эффективность лечения больных с рецидивом эндометриоидных кист яичника с помощью диеногеста 2 мг в течение более 6 мес. [51].

На основании систематического обзора и проведенного метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований и 17 когортных Wattanayyingcharoenchai et al. установили, что наиболее эффективной профилактикой рецидива эндометриоидных кист после хирургического лечения является совместное применение агонистов Гр-РГ и содержащей левоноргестрел ВМС, следующая по эффективности терапия представлена принимающими в непрерывном режиме КОК, далее следуют только агонисты Гн-РГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что обилие разных лечебных подходов и схем лекарственной терапии больных эндометриозом лишний раз свидетельствует о значимости этой патологии в структуре гинекологической заболеваемости. Имеющиеся в арсенале гинеколога медикаменты не излечивают от эндометриоза, а лишь временно устраняют или ослабляют клиническую симптоматику заболевания. Следовательно, использование дорогостоящих препаратов целесообразно у больных эндометриозом при непереносимости или отсутствии эффекта от лекарств первой линии терапии.

Установлено, что курсовое применение диеногеста 2 мг значительно снижает риск рецидива эндометриоза у больных после проведения хирургического лечения в сравнении с пациентками, не получавшими гормональную терапию. Кроме того, в ряде случаев применение диеногеста позволяет избежать хирургического вмешательства, обеспечивает наиболее выраженное снижение болевого синдрома в сравнении с даназолом, медроксипрогестероном и гозерелином.

Этот препарат также эффективен при бесплодии, ассоцииированном с эндометриозом.

Высокая эффективность препарата Зафрилла® обеспечивается не только его супрессивным действием на эндометриоидные гетеротопии, но и противовоспалительным влиянием на ткани, окружающие очаг эндометриоза, путем воздействия на синтез простагландинов, провоспалительных цитокинов, тканевых факторов роста и сигнальных киназ.

Длительный прием диеногеста также демонстрирует свою высокую эффективность даже при лечении распространенного инфильтративного эндометриоза с поражением кишечной трубки – колоректального эндометриоза, обеспечивая уменьшение объема эндометриоидного инфильтрата, снижение болей, устранение кишечной симптоматики (запоров, диареи, кишечной колики) и повышение качества жизни.

Применение гестагена в качестве единственного лекарственного средства при НГЭ после хирургического лечения обеспечивает значительное уменьшение болевых ощущений.

Наибольшая эффективность профилактики рецидива НГЭ обеспечивается приемом диеногеста 2 мг в течение 6–9 мес.

Назначение диеногеста в дозе 2 мг в послеоперационном лечении больных с тяжелыми формами связанным с эндометриозом бесплодия позволяет увеличить шансы наступления спонтанной беременности, уменьшить проявления болевого синдрома и снизить частоту рецидивов заболевания.

Таким образом, длительный прием диеногеста 2 мг обеспечивает значительное улучшение качества жизни больных с верифицированным диагнозом «эндометриоз», способствует достижению длительной ремиссии заболевания, уменьшению проявлений болевого синдрома и диспареунии.

У каждой пациентки, безусловно, план лечения должен составляться в зависимости от большого числа известных и вышеприведенных факторов и быть строго индивидуальным.

Следует также подчеркнуть, что для снижения частоты прогрессирования эндометриоза и особенно его тяжелых инфильтративных форм большое значение имеет проведение реабилитации после различных гинекологических вмешательств.

Поступила / Received 31.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2020

Принята в печать / Accepted 18.09.2020



Список литературы

- Tosti C, Biscione A, Morgante G, Bifulco G, Luisi S, Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:61–66. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.032.
- Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo M.P., Borghi A., Dridi D., Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:68–91. doi: 10.1016/j.bprgyn.2018.01.015.
- Perricos A., Wenzl R. Efficacy of elagolix in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(13):1391–1397. doi: 10.1080/14656566.2017.1359258.
- Taylor H.S., Dun E.C., Chwalisz K. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *Pain Manag.* 2019;9(5):497–515. doi: 10.2217/pmt-2019-0010.
- Taylor H.S. Use of Elagolix in Gynaecology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(7):931–934. doi: 10.1016/j.jogc.2018.01.004.
- Vercellini P., Vigano P., Barbara G., Buggio L., Somigliana E. Elagolix for endometriosis: all that glitters is not gold. *Hum Reprod.* 2019;34(2):193–199. doi: 10.1093/humrep/dey368.
- Дубровина С.О., Берлин Ю.Д. Гестагены в терапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018;(5):150–154. doi: 10.18565/aig.2018.5.150-155.
- Jeng Ch.-J., Chuang L., Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(6):767–773. doi: 10.1517/14656566.2014.884414.
- Sauvan M., Chabbert-Buffet N., Canis M., Collinet P., Fritel X., Geffron S. et al. Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(3):267–272. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.028.
- Адамян Л.В., Гарданова Ж.Р., Яроцкая Е.Л., Овакимян А.С., Козаченко И.Ф. Эффективность комплексного подхода к лечению болевого синдрома и психоэмоциональных нарушений у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2016;22(2):85–93. doi: 10.17116/repro201622285-93.
- Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Тачкова О.А. Возможности комбинированного подхода к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Акушерство и гинекология.* 2019;(10):148–156. doi: 10.18565/aig.2019.10.148-156.
- García Uranga-Romano J., Hernández-Valencia M., Zárate A., Basavilvazo-Rodríguez M.A. Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(4):452–455. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591499/>.
- Grandi G., Mueller M., Bersinger N.A., Cagnacci A., Volpe A., McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res.* 2016;65(3):183–192. doi: 10.1007/s00011-015-0909-7.
- Кузнецова Д.Е., Макаренко Т.А., Прокопенко С.В. Лечение хронической тазовой боли у пациенток с тяжелыми формами наружного генитального эндометриоза. *Фарматека.* 2019;26(13):53–57. doi: 10.18565/pharmateca.2019.13.53-56.
- Barra F., Scala C., Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):399–415. doi: 10.1080/17425255.2018.1461840.
- Ласкевич А.В., Адамян Л.В., Сонова М.М., Шаров М.Н., Яроцкая Е.Л., Оганесян Т.Т., Логинова О.Н., Куприянова В.А. Комплексное лечение хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. *Проблемы репродукции.* 2017;23(6):83–89. doi: 10.17116/repro201723683-89.
- Борисова А.В., Козаченко А.В., Франкевич В.Е., Чагаев В.В., Кононихин А.С., Стародубцева Н.Л., Коган Е.А., Адамян Л.В. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование. *Медицинский совет.* 2018;(7):32–38. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-32-38.
- Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Червов О.В., Рыбников С.В., Тачкова О.А. Эффективность комбинированного лечения бесплодия, ассоцииированного с эндометриозом. *Фарматека.* 2017;(12):56–61. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35214>.
- Охапкин М.Б., Заболотнов В.С., Шепелева К.В. Комбинированный подход к лечению больных с тяжелыми формами эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(3):90–96. doi: 10.17116/rosakush201717390-96.
- Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Червов О.В., Рыбников С.В., Тачкова О.А., Черняева В.И. Сравнительная оценка комбинированного лечения пациенток, страдающих эндометриозом и бесплодием, с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и диеногеста. *Проблемы репродукции.* 2017;23(2):61–65. doi: 10.17116/repro201723261-65.
- Доброхотова Ю.Э., Калиматова Д.М., Ильина И.Ю. Вопросы послеоперационного ведения пациенток с эндометриозом. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(2):182–191. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.099.
- Yu Q., Zhang S., Li H., Wang P., Zvolanek M., Ren X. et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Women: A Week-Space, Open-Label, Extension Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(2):170–177. doi: 10.1080/jwh.2018.70784.
- Lang J., Yu Q., Zhang S., Li H., Gude K., von Ludwig C., Ren X., Dong L. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(2):148–155. doi: 10.1089/jwh.2017.6399.
- Koga K., Takamura M., Fujii T., Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):793–801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.026.
- Morotti M., Vincent K., Brawn J., Zondervan K.T., Becker C.M. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):717–736. doi: 10.1093/humupd/dmu021.
- Vercellini P., Buggio L., Berlanda N., Barbara G., Somigliana E., Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1552–1571. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
- Балан В.Е., Орлова С.А., Титченко Ю.П., Белая Ю.М., Будыкина Т.С. Безопасность длительного применения диеногеста (Визанна) при эндометриозе. *Медицинский алфавит.* 2017;1(3):12–15. Режим доступа: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/25?locale=ru_RU.
- Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Аравина О.Р., Балдина О.А., Арчibасова О.В., Ерешенко А.Д. Длительное применение диеногеста для лечения эндометриоза. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2017;17(1–2):18–23. doi: 10.17816/2072-2354.2017.0.1-2.18-23.
- Лисовская Е.В., Чуприкова В.Д. Оценка эффективности противорецидивной терапии диеногестом после оперативного лечения женщин с колоректальным эндометриозом. *Медицинский совет.* 2018;(13):57–60. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-57-60.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юррасов И.В. Возможности и перспективы консервативной терапии эндометриоза как хронического прогрессирующего заболевания (обзор литературы). *Гинекология.* 2020;22(1):14–18. doi: 10.26442/20795696.2020.1.200045.
- Bedaiwy M., Allaire C., Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril.* 2017;107(3):537–548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024.
- Lee S.R., Yi K.W., Song J.Y., Seo S.K., Lee D.Y., Cho S., Kim S.H. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci.* 2018;25(3):341–346. doi: 10.1177/1933719117725820.
- Волков В.Г., Малыгина Н.Е. Эффективность и безопасность длительного применения диеногеста у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):226–230. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-226-230.
- Хилькевич Е.Г., Лисицына О.И. Современные аспекты лечения эндометриоза. Применение диеногеста. *Медицинский совет.* 2017;(13):54–56. doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-54-56.
- Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):747–753. doi: 10.1007/s00404-018-4864-8.
- Балан В.Е., Орлова С.А., Кузнецова С.Ю., Григорьева Д.В., Лазарева И.Н. Влияние лечения эндометриоза диеногестом в течение года на минеральную плотность костной ткани. *Проблемы репродукции.* 2017;23(6):66–70. doi: 10.17116/repro201723666-70.
- Seo J.W., Lee D.Y., Yoon B.K., Choi D. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;212:9–12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.011.
- Barra F., Scala C., Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med.* 2020;9(1):154. doi: 10.3390/jcm9010154.
- Techatrasikul K., Hestiantoro A., Ruey S., Banal-Silao MJ., Kim M.R., Seong S.J. et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOEN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):68. doi: 10.1186/s12905-019-0758-6.
- Олина А.А., Метелева Т.А. Опыт длительного применения диеногеста в терапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018;(7):97–102. doi: 10.18565/aig.2018.7.97-102.
- Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Семенов П.А. Тазовая боль и аденононоз – опасный tandem. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(3):110–116. doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-110-116.
- Benetti-Pinto C.L., Mira T.A.A., Yela D.A., Teatin-Juliatto C.R., Brito L.G.O. Pharmacological treatment for symptomatic adenomyosis: a systematic review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(9):564–574. doi: 10.1055/s-0039-1695737.
- Abbas A.M., Samy A., Atwa K., Ghoneim H.M., Lotfy M., Mohammed H. S. et al. The role of levonorgestrel intra-uterine system in the management of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):571–581. doi: 10.1111/aogs.13798.
- Zakhari A., Edwards D., Ryu M., Matelski JJ., Bougie O., Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020. doi: 10.1016/j.jmig.2020.05.007.
- Яроминская М.И., Флоррова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2017;23(1):70–79. doi: 10.17116/repro201723170-79.

46. Samy A., Taher A., Sileem S.A., Abdelhakim A.M., Fathi M., Haggag H. et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101798.
47. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril.* 2017;107(3):535–536. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
48. Филиппова Е.С., Козаченко И.Ф., Адамян Л.В., Дементьева В.О. Влияние хирургического лечения эндометриоидных кист яичников на состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции.* 2018;24(4):71–80. doi: 10.17116/repro20182404171.
49. Angioni S., Pontis A., Malune M.E., Cela V., Luisi S., Litta P. et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):84–86. doi: 10.1080/09513590.2019.1640674.
50. Xholli A., Filip G., Previtera F., Cagnacci A. Modification of endometrioma size during hormone therapy containing dienogest. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(6):545–549. doi: 10.1080/09513590.2019.1703942.
51. Lee J.H., Song J.Y., Yi K.W., Lee S.R., Lee D.Y., Shin J.H. et al. Effectiveness of dienogest for treatment of recurrent endometriosis: a multicenter data. *Reprod Sci.* 2018;25(10):1515–1522. doi: 10.1177/1933719118779733.

References

- Tosti C., Biscione A., Morgante G., Bifulco G., Luisi S., Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:61–66. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.032.
- Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A., Dridi D., Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:68–91. doi: 10.1016/j.bprbogyn.2018.01.015.
- Perricos A., Wenzl R. Efficacy of elagolix in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(13):1391–1397. doi: 10.1080/14656566.2017.1359258.
- Taylor H.S., Dun E.C., Chwalisz K. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *Pain Manag.* 2019;9(5):497–515. doi: 10.2217/pmt-2019-0010.
- Taylor H.S. Use of Elagolix in Gynaecology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(7):931–934. doi: 10.1016/j.jogc.2018.01.004.
- Vercellini P., Vigano P., Barbara G., Buggio L., Somigliana E. Elagolix for endometriosis: all that glitters is not gold. *Hum Reprod.* 2019;34(2):193–199. doi: 10.1093/humrep/dey368.
- Dubrovina S.O., Berlin Y.D. Gestagens in the therapy of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(5):150–155. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.5.150-155.
- Jeng Ch.-J., Chuang L., Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(6):767–773. doi: 10.1517/14656566.2014.888414.
- Sauvan M., Chabbert-Buffet N., Canis M., Collinet P., Fritel X., Geffron S. et al. Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(3):267–272. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.028.
- Adamyan L.V., Gardanova Zh.R., Yarotskaya E.L., Ovakiyan A.S., Kozachenko I.F. The efficiency of chronic pain syndrome and psychological disorders treatment in women with external genital endometriosis. *Problemy reproduktssi = Russian Journal of Human Reproduction.* (In Russ.) 2016;22(2):85–93. doi: 10.17116/repro201622285-93.
- Artymuk N.V., Danilova L.N., Tachkova O.A. Possibilities of a combined approach to treating endometriosis-associated infertility. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(10):148–156. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.10.148-156.
- García Uranga-Romano J., Hernández-Valencia M., Zárate A., Basavilazo-Rodríguez M.A. Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(4):452–455. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591499/>.
- Grandi G., Mueller M., Bersinger N.A., Cagnacci A., Volpe A., McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res.* 2016;65(3):183–192. doi: 10.1007/s00011-015-0909-7.
- Kuznetsova D.E., Makarenko T.A., Prokopenko S.V. Treatment of chronic pelvic pain in patients with severe external genital endometriosis. *Farmateka.* 2019;26(13):53–57. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2019.13.53-56.
- Barra F., Scala C., Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):399–415. doi: 10.1080/17425255.2018.1461840.
- Laskovich A.V., Adamyan L.V., Sonova M.M., Sharov M.N., Yarotskaya E.L., Oganesyan T.T., Loginova O.N., Kupriyanova V.A. Complex treatment of chronic pelvic pain at external genital endometriosis. *Problemy reproduktssi = Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(6):83–89. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201723683-89.
- Borisova A.V., Kozachenko A.V., Frankevich V.E., Chagovets V.V., Kononokhin A.S., Starodubtseva N.L., Kogar E.A., Adamyan L.V. Risk factors for recurrence of external genital endometriosis after surgical treatment: prospective cohort study. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2018;(7):32–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-32-38.
- Artymuk N.V., Danilova L.N., Chervon V.O., Rybnikov S.V., Tachkova O.A. Efficiency of combined treatment of infertility associated with endometriosis. *Farmateka.* 2017;(12):56–61. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/archive/article/35214>.
- Okhakin M.B., Zabolotnov V.S., Shepeleva K.V. A combined approach to treating patients with severe forms of endometriosis-associated infertility. *Rossijskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(3):90–96. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201717390-96.
- Artymuk N.V., Danilova L.N., Chervon V.O., Rybnikov S.V., Tachkova O.A., Chernyaeva V.I. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist and dienogest in the combined treatment of infertile patients with endometriosis. *Problemy reproduktssi = Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(2):61–65. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201723261-65.
- Dobrokhотова J.E., Kalimatova D.M., Ilyina I.Yu. Postoperative management of patients with endometriosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(2):182–191. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.099.
- Yu Q., Zhang S., Li H., Wang P., Zvolanek M., Ren X. et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Women: A 28-Week, Open-Label, Extension Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(2):170–177. doi: 10.1089/jwh.2018.7084.
- Lang J., Yu Q., Zhang S., Li H., Gude K., von Ludwig C., Ren X., Dong L. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(2):148–155. doi: 10.1089/jwh.2017.6399.
- Koga K., Takamura M., Fujii T., Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):793–801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.026.
- Morotti M., Vincent K., Brawn J., Zondervan K.T., Becker C.M. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):717–736. doi: 10.1093/humupd/dmu021.
- Vercellini P., Buggio L., Berlanda N., Barbara G., Somigliana E., Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1552–1571. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
- Balan V.E., Orlova S.A., Titchenko Yu.P., Belyay Yu.M., Budykina T.S. Safety of prolonged use of dienogest (Visanne) with endometriosis. *Meditinskij alfavit = Medical Alphabet.* 2017;1(3):12–15. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/25>.
- Kalinkina O.B., Tezikov V.Y., Lipatov I.S., Aravina O.R., Baldina O.A., Archibasova O.V., Ereshchenko A.A. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region.* 2017;17(1–2):18–23. (In Russ.) doi: 10.17816/2072-2354.2017.0.1-2.18-23.
- Lisovskaya E.V., Chuprynn V.D. Assessment of Efficiency of Anti-Relapse Therapy with Dienogest after Surgery Treatment of Women with Colorectal Endometriosis. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2018;(13):57–60. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-57-60.
- Pestrikova T.Y., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Possibilities and prospects of conservative therapy for endometriosis, as a chronic progressing disease (review of literature). *Ginekologiya = Gynecology.* 2020;22(1):14–18. (In Russ.) doi: 10.26442/20795696.2020.1.200045.
- Bedaiwy M., Allaie C., Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril.* 2017;107(3):537–548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024.
- Lee S.R., Yi K.W., Song J.Y., Seo S.K., Lee D.Y., Cho S., Kim S.H. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci.* 2018;25(3):341–346. doi: 10.1177/1933719117725820.
- Volkov V.G., Malykh N.E. Efficacy and safety of long-term administration of dienogest for deep infiltrative endometriosis. *RMZH. Mat i ditya. = Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(3):226–230. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-226-230.
- Khilkevich E.G., Lisitsyna O.I. Modern aspects of endometriosis treatment. Use of dienogest. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2017;(13):54–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-54-56.
- Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):747–753. doi: 10.1007/s00404-018-4864-8.
- Balan V.E., Orlova S.A., Kuznetsov S.U., Grigoreva D.V., Lazareva I.N. Effects of dienogest on bone mineral density during the year of endometriosis treatment. *Problemy reproduktssi = Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(6):66–70. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201723666-70.

37. Seo J.W., Lee D.Y., Yoon B.K., Choi D. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;212:9–12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.011.
38. Barra F., Scala C., Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med.* 2020;9(1):154. doi: 10.3390/jcm9010154.
39. Techatraisak K., Hestiantoro A., Ruey S., Banal-Silao M.J., Kim M.R., Seong S.J. et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):68. doi: 10.1186/s12905-019-0758-6.
40. Olina A.A., Meteleva T.A. Experience of prolonged use of dienogest in the treatment of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(7):97–102. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.7.97-102.
41. Orazov M.R., Toktar L.R., Semenov P.A. Pelvic pain and adenomyosis: a dangerous tandem. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(3):110–116. (In Russ.) doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-110-116.
42. Benetti-Pinto C.L., Mira T.A.A., Yela D.A., Teatin-Juliano C.R., Brito L.G.O. Pharmacological treatment for symptomatic adenomyosis: a systematic review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(9):564–574. doi: 10.1055/s-0039-1695737.
43. Abbas A.M., Samy A., Atwa K., Ghoneim H.M., Lotfy M., Mohammed H.S. et al. The role of levonorgestrel intra-uterine system in the management of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):571–581. doi: 10.1111/aogs.13798.
44. Zakhari A., Edwards D., Ryu M., Matelski J.J., Bougie O., Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020. doi: 10.1016/j.jmig.2020.05.007.
45. Yarmolinskaya M.I., Florova M.S. The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(1):70–79. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201723170-79.
46. Samy A., Taher A., Sileem S.A., Abdelhakim A.M., Fathi M., Haggag H. et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101798.
47. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril.* 2017;107(3):535–536. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
48. Filippova E.S., Kozachenko I.F., Adamyan L.V., Dementyeva V.O. Influence of surgical treatment of ovarian endometriomas cysts on ovarian reserve in women of reproductive age. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(4):71–80. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20182404171.
49. Angioni S., Pontis A., Malune M.E., Cela V., Luisi S., Litta P. et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):84–86. doi: 10.1080/09513590.2019.1640674.
50. Xholli A., Filip G., Previtera F., Cagnacci A. Modification of endometrioma size during hormone therapy containing dienogest. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(6):545–549. doi: 10.1080/09513590.2019.1703942.
51. Lee J.H., Song J.Y., Yi K.W., Lee S.R., Lee D.Y., Shin J.H. et al. Effectiveness of dienogest for treatment of recurrent endometriosis: a multicenter data. *Reprod Sci.* 2018;25(10):1515–1522. doi: 10.1177/1933719118779733.

Информация об авторе:

Козаченко Андрей Владимирович, профессор РАН, д.м.н., ведущий 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: andreykozachenko@list.ru

Information about the author:

Andrey V. Kozachenko, Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: andreykozachenko@list.ru

Этиотропное лечение рецидивирующего вагинального кандидоза: выбор терапии – системная или местная

Л.А. Любасовская✉, ORCID: 0000-0002-7456-9940, e-mail: labmik@yandex.ru

В.В. Муравьева, ORCID: 0000-0003-0383-0731, e-mail: v_muravieva@oparina4.ru

Н.Е. Шабанова, ORCID: 0000-0001-6838-3616, e-mail: n_shabanova@oparina4.ru

Т.В. Припутневич, ORCID: 0000-0002-4126-9730, e-mail: priput1@gmail.com

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

Резюме

Несмотря на определенную широту знаний и простоту диагностики кандидозного вагинита, существующий мониторинг этиологической структуры заболевания и многообразие лекарственных средств для лечения, проблема терапии рецидивирующих форм этой нозологии остается нерешенной.

Среди проблемных видов *non albicans* (*C. glabrata*, *C. kruzei*) штаммы в основном имели дозозависимую чувствительность к основным антимикотикам (флуконазол, итраконазол, мiconazole, кетоконазол), т. е. их эффективность *in vivo* при приеме в безопасных для человека дозах напрямую связана со способностью препарата накапливаться в слизистой оболочке, создавая необходимую концентрацию для *non albicans*. В связи с этим определение чувствительности грибов в клинической практике в настоящее время более оправданно для *non albicans*-видов.

Возможно, исследования последних лет, опровергающие предположения о патогенезе, связанном с образованием биопленок дрожжевыми грибами рода *Candida* на поверхности слизистой оболочки влагалища, позволят ближе подойти к патогенетическому обоснованию применения местной и системной этиотропной терапии.

При этом необходимо учитывать как минимум два фактора: возможность устойчивости дрожжевого гриба к применяемому антимикотическому средству, что характерно в основном для *non albicans*-видов, особенно *C. glabrata* и *C. krusei*, и инвазию псевдомицелия гриба в слизистую оболочку влагалища.

В статье рассмотрены вопросы этиотропной терапии вульво-вагинального кандидоза согласно современным медицинским данным. Даны рекомендации к применению системных и местных антимикотиков, обоснована целесообразность их раздельного и совместного применения в тех или иных клинических ситуациях.

Ключевые слова: вагинит, вульво-вагинальный кандидоз, антимикотики, флуконазол, инвазия, биопленки

Для цитирования: Любасовская Л.А., Муравьева В.В., Шабанова Н.Е., Припутневич Т.В. Этиотропное лечение рецидивирующего вагинального кандидоза: выбор терапии – системная или местная. *Медицинский совет*. 2020;(13):124–129.
doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-124-129.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis – systemic or topical therapy

Lyudmila A. Lyubasovskaya✉, ORCID: 0000-0002-7456-9940, e-mail: labmik@yandex.ru

Vera V. Muravieva, ORCID: 0000-0003-0383-0731, e-mail: v_muravieva@oparina4.ru

Natalia E. Shabanova, ORCID: 0000-0001-6838-3616, e-mail: n_shabanova@oparina4.ru

Tatiana V. Priputnevich, ORCID: 0000-0002-4126-9730, e-mail: priput1@gmail.com

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

Abstract

Despite a certain breadth of expertise and simplicity in diagnosis of candidal vaginitis, current monitoring of the etiological disease structure and a variety of drugs for treatment, the problem of therapy for recurrent forms of this nosology is still unresolved.

Among the problematic *non albicans* (*C. glabrata*, *C. kruzei*) species, the strains mainly had a dose-dependent sensitivity to the main antimycotics (fluconazole, itraconazole, miconazole, ketoconazole,), i.e. their efficacy *in vivo* if taken at doses safe for humans is directly associated with the ability of the drug to accumulate in the mucous membrane, creating the necessary concentration for *non albicans*. In this regard, determining sensitivity of fungi in clinical practice is currently more justified for *non albicans* species. The studies of recent years arguing against assumptions concerning pathogenesis associated with the biofilm formation by fungi of the genus *Candida* on the surface of the vaginal mucosa may allow come closer to the pathogenetic substantiation of the use of local and systemic etiotropic therapy.

In this case, at least two factors should be taken into account: the yeast fungus may be resistant to the used antimycotic agent, which is characteristic mainly of *non-albicans* species, especially *C. glabrata* and *C. krusei*, and the invasion of the fungus pseudomycelium into the vaginal mucosa.

The article discusses the issues of etiotropic therapy for vulvo-vaginal candidiasis based on the current medical data. The authors provide recommendations for the use of systemic and local antimycotics and substantiated the expediency of their separate and combined use in certain clinical situations.

Keywords: vaginitis, vaginal candidiasis, antimycotics, mycosis, fluconazole, invasion, biofilms

For citation: Lyubasovskaya L.A., Muravieva V.V., Shabanova N.E., Priputnevich T.V. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis – systemic or topical therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):124–129. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-124-129.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дрожжевые грибы относятся к оппортунистическим микроорганизмам слизистых оболочек человека. Обычно их ассоциируют с инфекциями, возникающими на фоне абсолютного или относительного иммунодефицита, и нарушениями колонизационной резистентности слизистых оболочек на фоне антибиотикотерапии или вторичных дисбиотических поражений при бактериальных или вирусных инфекциях. В норме первичным локусом колонизации слизистых оболочек человека дрожжевыми грибами *Candida* является слизистая оболочка ЖКТ, на поверхности и в просвете которой их споры присутствуют в норме в низких титрах. Слизистые оболочки обладают собственной колонизационной резистентностью, которая обеспечивается факторами иммунной системы организма-хозяина и проявляется наличием аутентичной микрофлоры, способной удерживать естественный баланс различных видов грибов, бактерий, вирусов, в т. ч. бактериофагов. На сегодня остаются неясными первичные механизмы, запускающие пролиферацию грибов на поверхности слизистой оболочки.

ПАТОГЕНЕЗ ВВК

Влагалищный биотоп женщины репродуктивного возраста характеризуется скучным по сравнению с толстым кишечником видовым разнообразием микроорганизмов и представлен в основной массе лактобациллами. Вульвовагинальный кандидоз (ВВК), так же как и кандидоз слизистых ЖКТ, относится к поверхностным микозам. Однако при этом ВВК является уникальной формой дисбиотических изменений, поскольку характерен для особого биотопа организма женщины, имеющего гистологические и микробиологические особенности, которые зависят от гормонального статуса женщины, определяющего циклические изменения в эпителиальных клетках слизистой влагалища (цикл созревания клеток эпителия от порабазальных, базальных клеток к промежуточным и отторгающимся в просвет влагалища поверхностным клеткам происходит каждые 4–5 дней при нормальном менструальном цикле).

Частота выделения грибов в популяции женщин репродуктивного возраста увеличилась с 3–4% в 60–70-е гг. прошлого века до 17–20% в начале XXI в. [1]. Высокое содержание гликогена в эпителиальных клетках поверхностного слоя влагалища, большое количество слущен-

ных клеток многослойного плоского эпителия в просвете, кислая реакция среды за счет превалирования лактобацилл создает благоприятные условия для размножения грибов рода *Candida*. Поэтому кандидозный вагинит можно отнести к одной из самых распространенных в мире нозологических форм грибковых инфекций. Особой характеристикой этой нозологии является высокая частота рецидивирования, преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Так, по текущим оценкам распространенности ВВК и его рецидивирующих форм, используя данные интернет-опроса 2011 г. по ВВК в семи странах ($n = 7\,345$), проведенного Ipsos Health (<https://www.ipsos.com/en>), и оценкам информации о посещениях, связанных с ВВК, с помощью баз данных амбулаторно-поликлинической медицинской помощи расчетная вероятность ВВК к возрасту 50 лет широко варьировала в различных странах – от 23 до 49%, в среднем 39%, а расчетная вероятность рецидивирующего ВВК – от 14 до 28%, в среднем 23% [2]. ВВК крайне редко сопровождается диссеминацией в другие органы и ткани и не является жизнеугрожающим состоянием. Однако значительно снижает качество жизни пациенток, становясь не только медицинской, но и социальной проблемой. Механизмы патогенеза рецидивирующего ВВК до сих пор не раскрыты.

Две точки зрения рассматриваются в настоящее время как определяющие развитие рецидивирующего течения ВВК: одна – формирование биопленки с проникновением гриба в подлежащие слои слизистой влагалища, другая – развитие устойчивости к антимикотику у гриба-возбудителя.

Что касается первой гипотезы, то с открытием существования микроорганизмов в форме биопленок эти знания были экстраполированы на патогенез ВВК – считалось, что рецидивы связаны с образованием биопленки на поверхности пристеночного и слущенного эпителия, однако известно, что бластоконидии и псевдогифы *Candida* способны разрушать вагинальный эпителий путем прямой инвазии [3]. При исследовании биоптатов вагинальной слизистой оболочки в исследовании А. Свидзинского [4] все грибковые клетки, обнаруженные при изучении тканевых биоптатов, были в основном инвазивными, при этом различные гифы проникали более или менее глубоко в эпителиальную поверхность биоптата, что продемонстрировано авторами многих микрофотографий. Иногда единичные грибковые клетки или бластоспоры можно было увидеть в слизи, покрыва-

ющей биоптаты, однако грибковая биопленка, встроенная в его собственный внеклеточный матрикс, никогда не наблюдалась. Грибковая инфильтрация всегда сопровождалась коинвазией бактериальных компонентов. Бактерии были либо равномерно распределены по глубине грибковой инвазии (типично для *Gardnerella* и некоторых лактобацилл), либо концентрировались на переднем крае грибковой инвазии. Коинвазивные бактерии были полимикробными и представляли широкий спектр вагинальной микробиоты. Наиболее часто встречались *Lactobacillus*, *Gardnerella* и *Atopobium*. Таким образом, авторы считают, что главный механизм рецидивов ВВК состоит в инвазии гифов гриба в глубокие слои влагалищного эпителия.

Вторая гипотеза о значении в развитии рецидивирующих форм ВВК механизмов формирования устойчивых вариантов грибов к этиотропным препаратам на фоне длительной терапии широко распространена в медицинской практике. Здесь сразу следует обратить внимание на два существенных обстоятельства. Резистентность у грибов не развивается столь же быстро, как у бактерий, поскольку грибы – эукариоты, в отличие от прокариотов – бактерий, имеют не одну ДНК, а диплоидный набор хромосом. Грибы не имеют внекромосомных мигрирующих генетических элементов. Закрепиться они могут после двойной однонаправленной мутации, что случается редко. И кроме того, грибы не могут передавать горизонтально гены резистентности. С другой стороны, приходится учитывать расширение этиологического спектра грибов в последнее десятилетие, когда на фоне использования препаратов, к которым чувствителен вид *Candida albicans* – основной возбудитель ВВК, все чаще стали появляться грибы видов non *albicans*, которые или природно устойчивы, или обладают меньшей чувствительностью в сравнении с *C. albicans* к имеющимся в практике антимикотикам. Перечисленные положения обосновывают особую значимость микробиологического исследования вагинального отделяемого у пациенток для определения этиологии ВВК и чувствительности выделенных изолятов к антимикотикам. Этиологическая диагностика в современных условиях относительно проста (культуральная диагностика, ПЦР и другие генетические методики), однако с оговоркой, что эта диагностика ВВК построена на обнаружении планктонных форм дрожжевых клеток в просветном вагинальном содержимом, а степень вовлеченности базальных и нижележащих слоев слизистой оболочки остается неизвестной. Высокая частота рецидивов ВВК заставляет подозревать первичной причиной выраженности и длительности воспалительного процесса степень инвазии в базальный и парабазальный слои слизистой влагалища. Что касается определения чувствительности грибов к антимикотикам, то оно не всегда возможно из-за отсутствия для многих препаратов и видов non-*albicans* т. н. критериев интерпретации или clinical breakpoints.

Наиболее значимыми в амбулаторной практике антимикотиками на сегодня являются следующие группы препаратов:

1. Азолы:

- Производные триазола (флуконазол, итраконазол).
- Производные имидазола I поколения (клотrimазол, миконазол, изоконазол); II поколения (эконазол, тиоконазол, буконазол); III поколения (кетоконазол, оксиконазол, сулконазол).

2. Полиеновые антибиотики: тетраены (натамицин), гаптены (нистатин, леворин).

Как известно, для успеха терапии важна не концентрация препарата, подавляющая рост микроорганизма *in vitro*, а то, как этот показатель соотносится с концентрациями, достижимыми в крови человека, а именно насколько эта концентрация отражает тот уровень противомикробной активности, который достижим в организме человека без опасения получить токсический эффект [5]. Тяжелый и дорогостоящий процесс определения breakpoint требует усилий многих исследователей и, по существу, определяет клинические критерии интерпретации чувствительности микроорганизмов к антимикробным агентам. В Европе и США эти вопросы находятся в компетенции специализированных институтов: Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST) и Института клинико-лабораторных стандартов США (CLSI). В России такой организации нет, поэтому в настоящее время мы используем переведенные сотрудниками НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) Европейские критерии EUCAST, в последней версии которых из антимикотиков для лечения ВВК критерии интерпретации минимальной подавляющей концентрации (МПК) имеются только для флуконазола и итраконазола [6]¹. На сегодня оригинальный флуконазол (Дифлюкан) является наиболее изученным с точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики антимикотиком. Используемые в отечественной медицинской практике коммерческие тест-системы, в которых предусмотрено определение чувствительности для миконазола, кетоконазола, основаны только на исследованиях *in vitro*, проведенных в 1996 г. в Институте Пастера (Париж). По сей день отсутствуют международные рекомендации, поэтому выбранные в тест-системе точки МПК являются компромиссом и не основаны на соответствии между результатами, полученными *in vitro*, и их клинической актуальностью, о чем в инструкции имеются указания [7, 8]. Для клотrimазола, нистатина, натамицина таких критериев нет совсем.

Поэтому в обычной медицинской практике принято руководствоваться принципами, основанными на проведенных клинических исследованиях. По данным мировой и отечественной литературы, в этиологической структуре ВВК преобладает вид *C. albicans* – 83,7–87,9%, виды non *albicans* – 12,1–16,3% без выраженной тенденции к росту или снижению [1, 9]. По результатам 11-летнего мониторинга устойчивости возбудителей ВВК к антимикотикам (с 1997 по 2007 г.) более 90% грибов *C. albicans* и *C. parapsilosis* чувствительны к имидазо-

¹ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents. Testing Version 10.0, valid from 2020-02-04.

лам и триазолам (на основании интерпретации уровней МПК вышеуказанных коммерческих тест-систем). Среди проблемных видов non *albicans* (*C. glabrata*, *C. kruzei*) штаммы в основном имели дозозависимую чувствительность к основным антимикотикам (флуконазол, итраконазол, мikonазол, кетоконазол), т. е. их эффективность *in vivo* при приеме в безопасных для человека дозах напрямую связана со способностью препарата накапливаться в слизистой оболочке, создавая концентрацию для non *albicans*, превышающую МПК. В связи с этим определение чувствительности грибов в клинической практике в настоящее время более оправданно для non *albicans*-видов [1].

Способ введения каждого из вышеперечисленных препаратов определяется его фармакокинетическими характеристиками и безопасностью. Максимальной биодоступностью при пероральном приеме обладают оригинальный флуконазол (более 80%), чуть меньшей – кетоконазол и итраконазол (70–75%), плохо абсорбируются мikonазол (25%) и практически не всасываются из ЖКТ полиеновые антибиотики (нистатин, натамицин). Натамицин и нистатин используют только перорально или интравагинально, при этом стоит помнить, что они оказывают свой эффект только в локусе применения и при пероральном приеме в слизистой оболочке влагалища эти препараты отсутствуют. Таким образом, в клинической практике для лечения ВВК чаще всего используют для системной терапии флуконазол и итраконазол, а для местной терапии – натамицин, нистатин, эконазол, мikonазол, кетоконазол и клотrimазол [3, 4]. К азолам чувствительны практически все виды *Candida*, за исключением *C. krusei* и некоторых штаммов *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. Tropicalis* [10–12]. Итраконазол является гидрофобным и более токсичным, чем флуконазол [5, 11].

С одной стороны, использование местных противогрибковых средств позволяет нередко достигнуть хорошего терапевтического эффекта без системной абсорбции за счет создания высоких концентраций препарата в просвете влагалища, с другой стороны, частые эпизоды рецидивирующего ВВК заставляют отнести к нему как к инвазивному процессу, с распространением на базальные слои эпителия влагалища, при котором требуется создать высокие концентрации антимикотика в тканях за счет перфузии лекарственного средства из кровотока. Соотношение системной и местной этиотропной терапии при лечении ВВК – всегда выбор врача при учете многих факторов, но главное при использовании антимикотиков – оценка возможных серьезных побочных эффектов терапии. Ведь грибы, как и человек, относятся к царству эукариот. Внутриклеточные метаболические пути всех эукариот стали результатом эволюции одного общего предка. Метаболизм и структурные компоненты грибов и клеток человека схожи, и попытки нарушить метаболизм грибковой клетки с помощью того или иного лекарственного средства приводят к неминуемому вмешательству и в метаболизм клеток человека, что и проявляется в побочных нежелательных явлениях. Такие полиеновые антибиотики, как нистатин и натами-

цин, обладают сродством к холестерину, человеческому аналогу эргостерола грибов, что объясняет их высокую токсичность. По этой причине нистатин и натамицин применяют только местно или перорально, поскольку при пероральном приеме нистатина и натамицина системная абсорбция происходит не более чем на 2% [9, 13]. Азолы подавляют синтез эргостерола в клетках грибов, блокируя ключевой фермент через воздействие на систему цитохромов Р450, но при этом действуют на аналогичную систему цитохрома Р450 в клетках организма человека, в первую очередь в печени, которая участвует в метаболизме ксенобиотиков и детоксикации. Поэтому следует помнить, что сочетание азолов с рядом антибиотиков (рифампицин, изониазид, эритромицин, кларитромицин и др.) понижает или повышает концентрацию азолов в крови и может явиться причиной их неэффективности или токсических реакций организма. Степень воздействия на систему цитохромов Р450 при этом уменьшается от кетоконазола к флуконазолу (кетоконазол – итраконазол – флуконазол).

Азолы для местного применения (мikonазол, клотrimазол, эконазол, кетоконазол, изоконазол и др.) создают высокие и достаточно стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих пораженных слоях кожи, на слизистой оболочке влагалища. Препараты для местного применения при создании высоких концентраций в месте действия могут действовать фунгицидно в отношении некоторых грибов. Некоторые азолы, например клотrimазол, повышают проницаемость клеточной мембраны грибов, но в таких концентрациях, которые достигаются только при местном применении.

При использовании местной терапии антимикотик создает неблагоприятные условия для *Candida* и может инициировать переход его в форму гифов, поэтому низкие дозы, несоблюдение интервалов дозирования для поддержания высокой МПК антимикотика, особенно местного, действующего в просвете влагалища, создают предпосылки инвазии гиф в базальные слои эпителия, что является патогенетической основой рецидивирующего ВВК. С этой точки зрения системные антимикотики являются неотъемлемой составляющей успешной терапии ВВК, поскольку терапевтические концентрации оригинального флуконазола в ткани слизистой оболочки препятствуют созданию патогенетической основы рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для эффективной этиотропной терапии рецидивирующего ВВК необходимо учитывать как минимум две причины: возможную устойчивость клеток дрожжевого гриба к применяемому лекарственному антимикотическому средству, что характерно в основном для не *albicans*-видов, особенно *C. glabrata* и *C. krusei*, и инвазию псевдомицелия гриба в слизистую оболочку влагалища. С точки зрения высокого риска уровня резистентности самого дрожжевого гриба, когда ВВК связан с non *albicans*-видами, наиболее целесо-

образным является использование местных противогрибковых препаратов, поскольку при таком способе применения нет системной абсорбции, а значит, есть возможность использовать высокие дозы препаратов без вреда для здоровья, создавая нужные концентрации в просвете влагалища. В то же время высокий риск инвазивности псевдомицелия *C. albicans* в слизистую оболочку влагалища требует высокой концентрации антимикотика в ткани слизистой влагалища, и поэтому целесообразно сочетание местного и системного этиотропного лечения в самой ткани.

На сегодня рекомендации по лечению рецидивирующего ВВК выглядят следующим образом: Дифлюкан 150 мг перорально, три дозы с интервалом 72 ч (1, 4, 7-й дни) (уровень убедительности доказательств А), или топические азоловые антимикотики 5–14 дней (уровень убедительности доказательств В), далее поддерживающая терапия (профилактика рецидивов) в течение 6 мес. Первая линия поддерживающей терапии – Дифлюкан 150 мг перорально 1 раз в неделю в течение 6 мес. (уровень убедительности доказательств А), альтернатива – топические азоловые антимикотики в течение 6 мес.

ежедневно, дважды в неделю или еженедельно в зависимости от дозы действующего вещества в препарате (уровень убедительности доказательств В) [14]. Оригинальный/референтный флуконазол 150 мг относится к препаратам выбора при системном лечении ВВК.

Стандартная схема терапии рецидивирующего ВВК оригинальным флуконазолом является наиболее целесообразной с различных точек зрения: удобства (один из немногих противогрибковых лекарственных средств, у которых пероральный прием сочетает в себе хорошую системную абсорбцию из кишечника и позволяет создать терапевтические концентрации в слизистой оболочке влагалища для воздействия на инвазивные элементы гриба), невысокой стоимости лечения (по сравнению с «новыми» азолами) и удобства применения. Особенности фармакокинетики препарата позволяют создавать терапевтические концентрации при однократном приеме 150 мг в течение 72 ч, что позволяет увеличить комплантность (приверженность) пациентов терапии.

Поступила / Received 15.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2020
Принята в печать / Accepted 09.09.2020



Список литературы

- Ankirskaya A.S., Muravyeva V.V., Mironova T.G., Koroleva T.E., Lyubasovskaya L.A., Karapetyan T.E., Bairamova G.R. Генитальный кандидоз в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Принципы лабораторной диагностики и значение мониторинга чувствительности грибов к антимикотикам. *Акушерство и гинекология*. 2009;(5):31–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13064215>.
- Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol*. 2017;27(9):575–582.e3. doi: 10.1016/j.anepridem.2017.08.010.
- Rodríguez-Cerdeira C., Gregorio M.C., Molares-Vila A., López-Barcenas A., Fabbrocini G., Bardhi B., Sinani A. et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;174:110–125. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.011.
- Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörrfel Y., Verstraelen H., Tertychnyy A. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.023.
- Поляк М.С. *Основы антибиотикотерапии*. СПб.: Анатolia; 2003. 56 с.
- Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склененова Е.Ю., Романов А.В. и др. *Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. Версия-2018-03*. М.; 2018. 206 с. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>.
- Garrigues M.L., Mallie M., Dupont B., Bastide J.M., Carls B., Dromer F. Evaluation d'une galerie pour tester la sensibilité des levures aux antifongiques. *Colloque de la Société Française de Mycologie Médicale, Institut Pasteur*. 22–23 Novembre 1996.
- Willinger B., Apfalter P., Hirschl A.M., Makristathis A., Rotter M., Seibold M. Susceptibility testing of *Candida* species: comparison of NCCLS microdilution method with Fungitest. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;38(1):11–15. doi: 10.1016/S0732-8893(00)00172-3.
- Paulitsch A., Weger W., Ginter-Hanselmayer G., Marth E., Buzina W. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses*. 2006;49(6):471–475. doi: 10.1111/j.1439-0507.2006.01284.x.
- Саданов А.К., Березин В.Э., Треножникова Л.П. и др. (ред.). *Микозы человека и противогрибковые препараты*. Алматы; 2016. 315 с. Режим доступа: <http://acagor.kz:8080/xmlui/handle/123456789/100>.
- Peyton L.R., Gallagher S., Hashemzadeh M. Triazole antifungals: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2015;51(12):705–718. doi: 10.1358/dot.2015.51.12.2421058.
- Zonios D.I., Bennett J.E. Update on Azole Antifungals. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(2):198–210. doi: 10.1055/s-2008-1063858.
- Козлов С.Н., Козлов Р. С. *Современная антимикробная химиотерапия*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2017. 400 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32785761>.
- Прилепская В.Н., Мирзабаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполихина И.А., Bairamova G.R. *Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: федеральные клинические рекомендации*. М.; 2013. 50 с. Режим доступа: <http://docplayer.ru/26676497-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-diagnostika-i-lechenie-zabolevaniy-soprovozhdayushchihsya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovyh-putey-zhenschchin.html>.

References

- Ankirskaya A.S., Muravyeva V.V., Mironova T.G., Koroleva T.Ye., Lyubasovskaya L.A., Karapetyan T.E., Bairamova G.R. Genital candidiasis in the pattern of opportunistic vaginal infections. The principles of laboratory diagnosis and the value of monitoring of fungal susceptibility to antimycotics. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2009;(5):31–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13064215>.
- Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol*. 2017;27(9):575–582.e3. doi: 10.1016/j.anepridem.2017.08.010.
- Rodríguez-Cerdeira C., Gregorio M.C., Molares-Vila A., López-Barcenas A., Fabbrocini G., Bardhi B., Sinani A. et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;174:110–125. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.011.
- Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörrfel Y., Verstraelen H., Tertychnyy A. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.023.
- Polyak M.S. *The basics of antibiotic therapy*. St Petersburg: Anatolia; 2003. 56 p. (In Russ.)
- Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Ehydelshteyn M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Romanov A.V. et al. *Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: clinical guidelines. Version-2018-03*. Moscow; 2018. 206 p. (In Russ.) Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>.

7. Garrigues M.L., Mallie M., Dupont B., Bastide J.M., Carls B., Dromer F. Evaluation d'une galerie pour tester la sensibilité des levures aux antifongiques. *Colloque de la Société Française de Mycologie Médicale, Institut Pasteur.* 22–23 Novembre 1996.
8. Willinger B., Apfalter P., Hirschl A.M., Makristathis A., Rotter M., Seibold M. Susceptibility testing of *Candida* species: comparison of NCCLS microdilution method with Fungilite. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000;38(1):11–15. doi: 10.1016/S0732-8893(00)00172-3.
9. Paulitsch A., Weger W., Ginter-Hanselmayer G., Marth E., Buzina W. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses.* 2006;49(6):471–475. doi: 10.1111/j.1439-0507.2006.01284.x.
10. Sadanov A.K., Berezin V.E., Trenozhnikova L.P. et al. (eds.). *Human mycoses and antifungal drugs.* Almaty; 2016. 315 p. (In Russ.) Available at: <http://acagor.kz:8080/xmlui/handle/123456789/100>.
11. Peyton L.R., Gallagher S., Hashemzadeh M. Triazole antifungals: a review. *Drugs Today (Barc).* 2015;51(12):705–718. doi: 10.1358/dot.2015.51.12.2421058.
12. Zonios D.I., Bennett J.E. Update on Azole Antifungals. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(2):198–210. doi: 10.1055/s-2008-1063858.
13. Kozlov S.N., Kozlov R.S. *Modern antimicrobial chemotherapy.* 3rd ed. Moscow: Medical Information Agency; 2017. 400 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32785761>.
14. Prilepskaya V.N., Mirzabaeva A.K., Kira E.F., Gomberg M.A., Apolikhina I.A., Bayramova G.R. *Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women: federal clinical guidelines.* Moscow; 2013. 50 p. (In Russ.) Available at: <http://docplayer.ru/26676497-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-diagnostika-i-lechenie-zabolevaniy-soprovozhdayushchihsya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovyh-putey-zhenshchin.html>.

Вклад авторов

Написание текста – Любасовская Л. А., Припутневич Т.В.

Обзор литературы – Муравьева В.В., Любасовская Л. А.

Перевод на английский язык – Шабанова Н.Е.

Анализ материала – Любасовская Л.А.

Contribution of authors

Text development – Lyudmila A. Lyubasovskaya, Tatiana V. Priputnevich

Literature review – Vera V. Muravieva, Lyudmila A. Lyubasovskaya

Translation into English – Natalia E. Shabanova

Material analysis – Lyudmila A. Lyubasovskaya

Информация об авторах:

Любасовская Людмила Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением клинической фармакологии антимикробных и иммунобиологических препаратов Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: labmik@yandex.ru

Муравьева Вера Васильевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: v_muravieva@oparina4.ru

Шабанова Наталья Евгеньевна, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии антимикробных и иммунобиологических препаратов Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: n_shabanova@oparina4.ru

Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: priput1@gmail.com

Information about the authors:

Lyudmila A. Lyubasovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Head of the clinical pharmacology unit, Institute of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: labmik@yandex.ru

Vera V. Muravieva, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of laboratory of microbiology, Institute of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: v_muravieva@oparina4.ru

Natalia E. Shabanova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the clinical pharmacology unit, Institute of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: n_shabanova@oparina4.ru

Tatiana V. Priputnevich, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Institute of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: priput1@gmail.com

Заболевания шейки матки у беременных женщин. Социально-демографические и клинико-анамнестические факторы риска

Т.Н. Бебнева¹, ORCID: 0000-0003-1095-2008, e-mail: bebn@mail.ru

Г.Б. Дикке²✉, ORCID: 0000-0001-9524-8962, e-mail: galadikke@yandex.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3

² Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литер М

Резюме

Введение. Высокая частота развития неопластических процессов шейки матки (ШМ) объясняется увеличением возраста беременных женщин и ростом распространенности папилломавирусной инфекции (ПВИ), частота которой регистрируется на уровне 20% как до, так и после беременности.

Цель исследования. Изучить распространность папилломавирусной инфекции, частоту и структуру заболеваний шейки матки у беременных женщин и определить факторы риска их развития.

Материал и методы. Проведен скрининг на ВПЧ среди 2 620 беременных женщин, из них у 682 (29%) обнаружен ВПЧ. 182 беременных с ВПЧ и 148 без ВПЧ были включены в программу дополнительного исследования и были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия заболеваний шейки матки (ЗШМ). Применились методы исследования: общеклинические, тест «Квант-21» для определения ВПЧ и ИППП, микроскопия отделяемого влагалища, определение состава микробиоты влагалища методом Фемофлор-16, цитологическое исследование, расширенная кольпоскопия. Использовали метод логит-регрессионных моделей для выявления факторов риска.

Результаты. Распространенность ЗШМ у носительниц ВПЧ составила 89,4%. Воспалительные ЗШМ имели 72,1% из них по сравнению с 21,4% у пациенток без ВПЧ ($p < 0,0001$). Частота интраэпителиальных поражений ШМ составила 17,4 против 2,6% соответственно ($p = 0,005$). Факторами риска развития ЗШМ у беременных женщин, кроме инфицирования ВПЧ высокого канцерогенного риска, наиболее значимыми являются: отсутствие регулярного скрининга РШМ до наступления беременности (ОШ = 34,8), бактериальный вагиноз в анамнезе (ОШ = 15,9), практика прерванного полового акта при сексуальных контактах (ОШ = 14,6). Факторами, свидетельствующими о низком риске указанных заболеваний, являются: участие в ежегодном скрининге РШМ, стабильные партнерские отношения (один половой партнер, замужество), возраст моложе 25 лет и использование презервативов (ОШ менее 0,25).

Заключение. Распространенность ЗШМ у беременных на фоне ВПЧ-инфекции является высокой, преимущественно воспалительного характера и связана с определенными социально-демографическими и клинико-анамнестическими факторами риска.

Ключевые слова: беременность, вирус папилломы человека, заболевания шейки матки, факторы риска, скрининг

Для цитирования: Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Заболевания шейки матки у беременных женщин. Социально-демографические и клинико-анамнестические факторы риска. Медицинский совет. 2020;(13):131–136. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-131-136.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cervical diseases in pregnant women. Socio-demographic and clinical-anamnestic risk factors

Tamara N. Bebneva¹, ORCID: 0000-0003-1095-2008, e-mail: bebn@mail.ru

Galina B. Dikke²✉, ORCID: 0000-0001-9524-8962, e-mail: galadikke@yandex.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev; 22, letter M, Moscow Ave, St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Introduction. To study the prevalence of human papillomavirus infection, the frequency and structure of cervical diseases in pregnant women and determine the risk factors for their development.

Material and methods. Screening for HPV was carried out among 2620 pregnant women. Of these, 682 (29%) had HPV. 182 pregnant women with HPV and 148 without HPV were included in the additional study program and were divided into groups depending on the presence or absence of cervical disease (CWD). The research methods were used: general clinical, the Kvant-21 test to determine HPV and STIs, microscopy of the vaginal discharge, determination of the composition of the vaginal microbiota by the Femoflор 16 method, cytological examination, extended colposcopy. We used the method of logit-regression models to identify risk factors.

Results. The prevalence of diseases of the cervix (DC) in HPV carriers was 89.4%. 72.1% of them had inflammatory DC compared to 21.4% in patients without HPV ($p < 0.0001$). The incidence of intraepithelial lesions was 17.4% versus 2.6%, respectively ($p = 0.005$). The most significant risk factors for developing DC in pregnant women, in addition to HPV infection of

high carcinogenic risk, are: lack of regular screening for cervical cancer before pregnancy (OR = 34.8), a history of bacterial vaginosis (OR = 15.9), the practice of interrupted sexual intercourse during sexual contacts (OR = 14.6). Factors indicating a low risk of these diseases are: participation in the annual screening of cervical cancer, stable partnerships (one sexual partner, marriage), age under 25, and condom use (OR less than 0.25).

Conclusion. The prevalence of DC in pregnant women against the background of HPV infection is high, predominantly inflammatory in nature and associated with certain socio-demographic and clinical-anamnestic risk factors.

Keywords: pregnancy, human papillomavirus, cervical diseases, risk factors, screening

For citation: Bebneva T.N., Dikke G.B. Cervical diseases in pregnant women. socio-demographic and clinical-anamnestic risk factors. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2020;(13):131–136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-131-136.

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

ВВЕДЕНИЕ

Отсутствие скринингового обследования и лечения женщин в прегравидарном периоде приводит к тому, что у 80% беременных выявляются заболевания шейки матки (ЗШМ), в том числе воспалительные (90%) и предраковые (10%) [1]. Высокая частота развития неопластических процессов шейки матки (ШМ) объясняется увеличением возраста беременных женщин и ростом распространенности папилломавирусной инфекции (ПВИ), частота которой регистрируется на уровне 20% как до, так и после беременности [2]. Во время беременности активизируется процесс метаплазии цервикального эпителия, которая является объектом для ВПЧ. Повышенная чувствительность эпителия ШМ к вирусу папилломы человека (ВПЧ) у беременных связана с влиянием эстрогенов и прогестерона, которые увеличивают экспрессию ВПЧ 16-го типа, а также с особенностями иммунного гомеостаза во время беременности [3].

Цель исследования – изучить распространность папилломавирусной инфекции, частоту и структуру заболеваний шейки матки у беременных женщин и определить факторы риска их развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования: когортное одновременное поперечное эпидемиологическое исследование; открытое сравнительное неинтервенционное клиническое исследование в параллельных группах.

Для выявления распространности и структуры ЗШМ при беременности проведено эпидемиологическое исследование на ВПЧ-носительство и расширенная кольпоскопия среди 2 620 женщин. Из них 682 беременные оказались инфицированными ВПЧ. Из них 223 не согласились пройти дальнейшее обследование в рамках исследования, 277 – исключены согласно критериям исключения, 182 беременные были включены в программу дополнительного исследования. Из когорты обследованных беременных женщин с отрицательным результатом на ВПЧ согласились принять участие в углубленном обследовании 148 женщин, остальные выбыли из исследования в связи с его окончанием. Общее количество пациенток, включенных в данное исследование, составило 330 человек.

При создании протокола исследования учитывались положения Хельсинкской декларации Всемирной меди-

цинской ассоциации (пересмотр 2008 г.), а также документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ РУДН. Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор пациенток для исследования производился в соответствии с разработанными критериями включения и исключения.

Критерии включения: возраст пациенток 18–45 лет, беременность.

Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь, презкламсия, угроза прерывания беременности, психические заболевания и когнитивные расстройства.

Для проведения углубленного обследования включенные в исследование пациентки были разделены на 4 группы: I ($n = 73$) – без заболеваний шейки матки (ЗШМ) и отрицательными результатами на ВПЧ (ЗШМ-/ВПЧ-); II ($n = 75$) – с наличием заболеваний ШМ и отрицательными результатами на ВПЧ (ЗШМ+/ВПЧ-); III ($n = 96$) – без заболеваний ШМ и положительными результатами на ВПЧ (ЗШМ-/ВПЧ+); IV ($n = 86$) – с наличием заболеваний ШМ и положительными результатами на ВПЧ (ЗШМ+/ВПЧ+).

Применялись общеклинические методы исследования (изучение жалоб и анамнеза, объективное и акушерское обследование); лабораторные методы включали тестирование на ВПЧ и возбудители ИППП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (тест «Квант-21»), микроскопию отделяемого влагалища, определение состава микробиоты влагалища выполняли методом Фемофлор-16, при количественной оценке биоценоза влагалища учитывали: общее количество бактерий (бактериальная масса), количество *Lactobacillus spp.* и 14 основных групп микроорганизмов, представляющих условно-патогенную флору, в диагностически значимых титрах ($>10^4$ КОЕ/мл), цитологическое исследование мазков эндо- и эндоцервикса по Папаниколау с оценкой по классификации Бетесда (пересмотр 2001 г.); из функциональных методов исследования применяли расширенную кольпоскопию по стандартной методике.

Статистический анализ данных выполнен с помощью статистических пакетов SAS 9.4, STATISTICA 12 и IBM-SPSS-24. При анализе количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), качественных – фактические и процентные

частоты наблюдений (n , %). Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали с помощью непарного t -теста Стьюдента с поправкой Бонферрони (различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$). Использовали метод логит-регрессионных моделей с целью выявления наиболее значимых факторов риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе скрининга среди 2 620 беременных женщин распространность носительства ВПЧ выявлена у 29% (682 человека), среди них частота ЗШМ составила 89,4% (610/682), в структуре которых преобладали воспалительные заболевания – 88,2% (538/610), были выявлены также ASCUS – 1,2% (7/610), LSIL – 6,7% (41/610) и HSIL – 3,9% (24/610). Обращает на себя внимание статистически значимо более частое поражение ЗШМ, связанное с воспалительной реакцией тканей у ВПЧ-инфицированных пациенток, которая по данным углубленного исследования среди 330 пациенток при цитологическом исследовании выявлена у 72,1% (62/86) из них, по сравнению с 21,4% (16/75) у пациенток без ВПЧ ($p < 0,0001$). Для углубленного обследования были сформированы 4 группы, в которые вошли в общей сложности 330 беременных женщин. В табл. 1 представлена общая клиническая характеристика обследованных женщин.

Также статистически значимо выше была суммарная частота интраэпителиальных поражений различной степени тяжести – 17,4 против 2,6% соответственно ($p = 0,005$). Полученные данные несколько отличаются от результатов, опубликованных другими авторами. Так, аномальные результаты цитологического исследования встречаются у беременных женщин с частотой от 3,4 и 10,0% и не отличаются от небеременных [4].

Медико-социальный портрет беременных женщин, инфицированных ВПЧ, характеризовался средним возрастом 29 (2) лет с преобладанием лиц 25–35 лет (66,5%). Принимая во внимание, что возраст – это интегральный показатель, характеризующий степень внешнего воздействия на организм, биологически оправданным является статистически значимо более высокая доля беременных старшего возраста среди носительниц ВПЧ, на что указывают и другие авторы [5].

Беременные с ЗШМ статистически значимо чаще были замужними. По признаку наличия или отсутствия детей разницы между группами не выявлено. Некоторыми авторами отмечается, что паритет имеет обратную связь с ПВИ [6].

Со статистически значимо более высокой частотой встречался ответ о курении у носительниц ВПЧ с ЗШМ, об употреблении алкогольных напитков сообщили также респондентки из группы III и IV.

Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза показала, что сформированные группы беременных не имели различий в характере менструальной функции (22–25%), возрасте менархе (13,5–14,2 лет), p между группами $> 0,05$. Возраст начала половой жизни был ниже

в группах, инфицированных ВПЧ (16,6–16,9 лет), по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами (17,8–18,2 лет, p между I и III, IV группами $< 0,05$). Данная находка совпадает с результатами исследования с участием более 80 000 женщин в возрасте от 10 до 70 лет, в котором инфицированность ВПЧ и уровень интраэпителиальных изменений ЗШМ был самым высоким в подгруппе от 10 до 19 лет [7].

Анализ способов предохранения от нежелательной беременности показал, что основным способом контрацепции у опрошенных пациенток являлось использование презервативов и средств комбинированной оральной контрацепции. Носительницы ВПЧ статистически значимо реже использовали презерватив, чем здоровые беременные женщины. Практика прерванного полового акта была связана с существенно более высокими показателями инфицированности ВПЧ и особенно наличием поражений шейки матки – разница с пациентками без ЗШМ и ВПЧ была в 10 раз выше и статистически значима. Известно, что презервативы защищают от заражения ИППП, в том числе и ВПЧ [8], однако используются недостаточно [9]. Некоторые публикации указывают на увеличение частоты ЗШМ при длительном использовании КОК [10], однако в настоящем исследовании этого не было отмечено.

Беременные носительницы ВПЧ как с ЗШМ, так и без них указывали на большее число половых партнеров, чем пациентки без вируса. Наличие 4 и более партнеров в течение последних 3 лет было в 2 раза выше у пациенток с ЗШМ и инфицированных ВПЧ по сравнению со здоровыми беременными женщинами. В III и IV группах с меньшей частотой встречались женщины, указавшие одного полового партнера, нежели в группах I и II. Эти результаты совпадают с данными о более высокой вероятности заражения ВПЧ при большем количестве половых партнеров в течение жизни (4–10 партнеров: ОШ = 2,9; 95% ДИ: 1,1–8,0) [11].

Анализ посещений гинеколога, особенно в плане скрининга РШМ, показал, что наиболее часто эта опция выявлялась у беременных без ВПЧ и без ЗШМ – ежегодно или 1 раз в 2 года подвергались скринингу 83,6% из них. Женщины с ВПЧ (как с ЗШМ, так и без них) чаще, чем женщины без вируса, отказывались от осмотра гинекологом либо делали это реже, чем 1 раз в 3 года, при этом максимальное их количество (67,4%, 58/86) было в группе пациенток с ВПЧ и ЗШМ по сравнению с имеющими ВПЧ без ЗШМ (46,9% 45/96, $p = 0,008$).

Анализ гинекологических и соматических заболеваний, перенесенных в анамнезе, показал отсутствие статистически значимой разницы между группами по всем изученным нозологиям.

В табл. 2 дана характеристика инфекционных заболеваний полового тракта в анамнезе, выявленных у обследованных беременных.

О связи инфекционного процесса и персистенции ВПЧ может свидетельствовать тот факт, что практически каждая участница исследования имела не менее 2 инфекционных заболеваний, среди них преобладающими были

Таблица 1. Общая клиническая характеристика обследованных женщин (n = 330)
Table 1. Overall clinical profile of women surveyed (n = 330)

Анамнез и характеристики	Группы							
	I (n = 73) (ЗШМ- / ВПЧ-)		II (n = 75) (ЗШМ+ / ВПЧ-)		III (n = 96) (ЗШМ- / ВПЧ+)		IV (n = 86) (ЗШМ+ / ВПЧ+)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Распределение пациенток по возрасту								
<25	23	31,6	15	20,0	10	10,4*	8	9,3*#
25–30	20	27,6	22	29,3	38	39,6	26	30,2
31–35	21	29,0	30	40,0	40	41,7	30	34,0
>35	9	11,8	8	10,7	8	8,3	22	25,6*#&
Семейное положение и наличие детей								
Замужем	38	52,1	19	25,3*	27	28,1	19	22,1*
Не замужем	18	24,7	30	40,0	37	38,6	38	44,2
Разведены	17	23,2	26	34,7	32	33,3	29	33,7
Дети есть	43	58,9	43	57,3	40	41,7	46	53,5
Детей нет	30	41,1	32	42,7	56	58,3	40	46,5
Наличие вредных привычек								
Курят	18	24,7	29	38,7	42	43,8	46	54,5*
Употребляли ранее алкоголь	4	5,5	10	13,3	18	18,8*	21	24,4*
Методы контрацепции								
Прерванный половой акт	2	2,7	12	16,0	19	19,8*	25	29,1*
Презерватив	39	53,4	24	32,0*	26	27,1	19	22,1*
КОК	24	32,9	20	26,7	31	32,3	27	31,4
ВМК	5	6,9	3	4,0	8	8,3	6	7,0
Х/стерилизация	-	-	2	2,7	1	1,0	-	-
Не указали	22	30,1	27	36,0	25	26,0	19	22,1
Количество половых партнеров в течение 3 лет								
1	43	58,9	32	42,7	19	19,8*#	13	15,1*#
2–3	17	23,3	11	14,7	31	32,3	20	23,3
4 и более	10	13,7	22	29,3*	29	30,2*	33	38,3*
Не указали	3	4,1	10	13,3	17	17,7	20	23,3*
Распределение первобеременных и повторнобеременных								
Первобеременные	32	43,8	21	28,0	29	30,2	29	33,7
Повторнобеременные	41	56,3	54	72,0	67	69,8	57	66,6
Частота посещений акушера-гинеколога (цитологическое исследование)								
Ежегодно	36	49,4	17	22,7*	25	26,0	12	14,0*
1 раз в 2 года	25	34,2	32	42,7	26	27,1	16	18,6
1 раз в 3–5 лет	12	16,4	18	24,0	19	19,8	30	34,8
Не посещали	0	0	8	10,6	26	27,1*	28	32,6*#

Примечание: различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением * – в группе I, # – в группе II, – в группе III.

● **Таблица 2.** Частота инфекционных заболеваний полового тракта в анамнезе (n = 330)
 ● **Table 2.** Frequency of sexually transmitted diseases in the anamnesis (n = 330)

Нозология	Группы							
	I (n = 73) (ЗШМ- / ВПЧ-)		II (n = 75) (ЗШМ+ / ВПЧ-)		III (n = 96) (ЗШМ- / ВПЧ+)		IV (n = 86) (ЗШМ+ / ВПЧ+)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Трихомониаз	8	11,0	26	34,7*	29	30,2*	30	34,9*
Хламидийная инфекция	14	19,2	20	26,7	38	39,6*	37	43,0*
Микоплазменная инфекция	23	31,5	42	56,0*	56	58,3*	48	55,8*
Аэробный вагинит	11	15,1	27	36,0	34	35,4	49	57,0*
Кандидозный вульвовагинит	16	21,9	23	30,7	36	37,5	38	44,2*
Бактериальный вагиноз	8	11,0	25	30,0	38	39,6*	57	66,2*

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим значением в группе I.

микоплазменная инфекция (44,1%) и бактериальный вагиноз (41,7%). Среднее количество инфекций на одну беременную составило 2,8 (0,6). Исследования свидетельствуют о высоком риске ПВИ среди женщин, ранее перенесших ИЛПП (ОШ = 3,4; 95% ДИ: 1,1–12,4) и бактериальный вагиноз (ОШ = 4,0; 95% ДИ: 1,4–12,6) [11].

Расчет связи ЗШМ с инфицированностью ВПЧ ВКР в настоящем исследовании показал, что носительство ВПЧ сопровождается достоверно большей частотой воспалительных ЗШМ с ОШ = 9,5 (95% ДИ: 4,61–19,69; $p < 0,0001$) и интраэпителиальных поражений ШМ различной степени тяжести с ОШ = 7,7 (95% ДИ: 1,70–34,95; $p = 0,005$).

Для выявления факторов, влияющих на инфицированность ВПЧ ВКР и частоту ЗШМ у женщин, включенных в исследование, был проведен многомерный регрессионный анализ зависимости позитивных результатов от демографических, социальных и анамнестических показателей. Результаты представлены в табл. 3. Вероятность инфицирования ВПЧ ВКР и ЗШМ была стратифицирована в зависимости от наиболее вероятного риска.

● **Таблица 3.** Факторы риска инфицирования ВПЧ ВКР и ЗШМ
 ● **Table 3.** Risk factors for infection with HPV with a HCR and uterine cervix diseases

Признак	ОШ	95% ДИ	p
Отсутствие регулярного скрининга	34,8	4,59–263,19	<0,001
Бактериальный вагиноз в анамнезе	15,9	6,76–37,73	<0,001
Прерванный половой акт	14,6	3,31–63,94	<0,001
Трихомониаз в анамнезе	4,4	1,85–10,26	<0,001
Более 3 половых партнеров	3,9	1,77–8,70	0,001
Употребление алкоголя	3,6	1,81–17,11	0,002
Курение	3,5	1,78–6,94	0,001
Хламидийная инфекция в анамнезе	3,3	1,55–6,55	0,001
Кандидозный вульвовагинит в анамнезе	2,8	1,40–5,67	0,005
Возраст старше 35 лет	2,8	1,14–6,63	0,05

Примечание: по результатам многомерного регрессионного анализа.

Наиболее значимыми факторами риска при ОШ более 10 оказались: отсутствие регулярного скрининга, ВБ в анамнезе, практика прерванного полового акта при сексуальных контактах; при ОШ более 3 – количество половых партнеров (4 и более), трихомониаз и хламидийная инфекция в анамнезе, употребление алкоголя и курение; значимыми были также КВВ в анамнезе и возраст старше 35 лет (ОШ более 2).

В других исследованиях факторы риска в многофакторном анализе включали начало половой жизни в возрасте менее 20 лет (ОШ = 1,8; 95% ДИ: 1,01–3,03), отсутствие брака (ОШ = 3,3; 95% ДИ: 1,26–8,6), старший возраст при первой беременности (ОШ = 2,1; 95% ДИ: 1,2–3,67) [12].

Обнаружены также факторы, указывающие на низкий риск инфицирования ВПЧ ВКР и ЗШМ (табл. 4).

● **Таблица 4.** Факторы, снижающие риск инфицирования ВПЧ ВКР и частоту ЗШМ

● **Table 4.** Factors reducing the risk of infection with HPV with a HCR and the frequency of uterine cervix diseases

Признак	ОШ	95% ДИ	p
Ежегодный скрининг РШМ	0,17	0,008–0,36	<0,001
Наличие одного полового партнера	0,12	0,06–0,26	<0,001
Возраст моложе 25 лет	0,22	0,09–0,54	0,001
Использование презервативов	0,25	0,12–0,49	<0,001
Замужество	0,25	0,13–0,52	<0,001

Примечание: по результатам многомерного регрессионного анализа.

В 2016 г. D. López-Hernández et al. отметили прямую связь с числом половых партнеров (ОШ = 1,1; 95% ДИ: 1,02–1,15) [6]. Также исследователи отмечают такие факторы риска, как курение (ОШ = 3,7; 95% ДИ: 1,4–9,9), наличие двух и более половых партнеров на протяжении жизни (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,1–4,7), возраст первого полового акта менее 18 лет (ОШ = 6,6; 95% ДИ: 3,14–13,0) [13], что в целом совпадает с полученными нами результатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторами риска развития ЗШМ у беременных женщин, кроме инфицирования ВПЧ ВКР, наиболее значимыми являются: отсутствие регулярного скрининга РШМ до наступления беременности (ОШ = 34,8), бактериальный вагиноз в анамнезе (ОШ = 15,97, практика прерванного полового акта при сексуальных контактах (ОШ = 14,6).

Факторами, свидетельствующими о низком риске указанных заболеваний, являются: участие в ежегодном скрининге РШМ, стабильные партнерские отношения (один половой партнер, замужество), возраст моложе 25 лет и использование презервативов (ОШ менее 0,25). 

Поступила / Received 03.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2020

Принята в печать / Accepted 20.09.2020

Список литературы / References

- Atabiyeva D.A., Pikuza T.B., Chilova R.A., Zhukova E.V., Trofimova N.S. Заболевания шейки матки при беременности и современные методы их диагностики (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины.* 2016;9(4):72–83. doi: 10.20969/vskm.2016.9(4).72-83.
Atabiyeva J.A., Pikuza T.V., Chilova R.A., Zhukova E.V., Trifonova N.S. Diseases of the cervix during pregnancy and modern diagnostic methods (the review). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2016;9(4):72–83. (In Russ.) doi: 10.20969/vskm.2016.9(4).72-83.
- Chen J., Gopala K., Puthata A., Struyf F., Rosillon D. Prevalence and Incidence of Human Papillomavirus (HPV) Infection Before and After Pregnancy: Pooled Analysis of the Control Arms of Efficacy Trials of HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):ofz486. doi: 10.1093/ofid/ofz486.
- Beharee N., Shi Z., Wu D., Wang J. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Med.* 2019;8(12):5425–5430. doi: 10.1002/cam4.2435.
- Ciavattini A., Sopracordevole F., Di Giuseppe J., Moriconi L., Lucarini G., Mancioli F. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki-67 protein expression. *Oncol Lett.* 2017;13(1):301–306. doi: 10.3892/ol.2016.5441.
- Usyk M., Zolnik C.P., Castle P.E., Porras C., Herrero R., Gradissimo A. et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020;16(3):e1008376. doi: 10.1371/journal.ppat.1008376.
- López-Hernández D., Beltrán-Lagunes L., Brito-Aranda L., López-Hernández Mde L. Human papillomavirus infection and its correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: A cross-sectional study. *Med Clin (Barc).* 2016;147(3):101–108. doi: 10.1016/j.medcli.2016.04.018.
- Braaten K.P., Laufer M.R. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(1):2–10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492590/>.
- Samkange-Zeeb F.N., Spallek L., Zeeb H. Awareness and knowledge of sexually transmitted diseases (STDs) among school-going adolescents in Europe: a systematic review of published literature. *BMC Public Health.* 2011;11:727. doi: 10.1186/1471-2458-11-727.
- Panatto D., Amicizia D., Trucchi C., Casabona F., Luigi Lai P., Bonanni P. et al. Sexual behaviour and risk factors for the acquisition of human papillomavirus infections in young people in Italy: suggestions for future vaccination policies. *BMC Public Health.* 2012;12:623. doi: 10.1186/1471-2458-12-623.
- Bassuk S.S., Manson J.E. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Annals of Epidemiology.* 2015;25(3):193–200. doi: 10.1016/j.ane.2014.11.004.
- Mbulawa Z.Z.A., van Schalkwyk C., Hu N.-C., Meiring T.L., Barnabas S., Dabee S. et al. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0190166. doi: 10.1371/journal.pone.0190166.
- Makuza J.D., Nsanzimana S., Muhimpunder M.A., Pace L.E., Ntaganira J., Riedel D.J. Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda. *Pan Afr Med J.* 2015;22:26. doi: 10.11604/pamj.2015.22.26.7116.
- Teka T., Koti M., Kejela G., Getachew T. Magnitude and factors associated with precervical cancer among screened women in Southern Ethiopia. *Advances in Public Health.* 2019;2019:5049752. doi: 10.1155/2019/5049752.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – **Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б.**

Написание текста – **Дикке Г.Б.**

Анализ данных – **Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б.**

Статистическая обработка – **Дикке Г.Б.**

Редактура статьи – **Бебнева Т.Н.**

Contribution of authors

Concept and design of the research – **Tamara N. Bebneva, Galina B. Dikke**

Text development – **Galina B. Dikke**

Material analysis – **Tamara N. Bebneva, Galina B. Dikke**

Statistical processing – **Galina B. Dikke**

Article Editing – **Tamara N. Bebneva**

Информация об авторах:

Бебнева Тамара Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3; e-mail: bebn@mail.ru

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 имени Ф.И. Иноzemцева»; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литер М; e-mail: galadikke@yandex.ru

Information about the authors:

Tamara N. Bebneva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced Training for Medical Professionals of the Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia”; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; the doctor, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Endocrinology”; 21, Bldg. 3, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: bebn@mail.ru

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 “Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev”; 22, letter M, Moscow Ave, St Petersburg, 190013, Russia; e-mail: galadikke@yandex.ru

Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза

А.З. Хашукоева¹✉, ORCID: 0000-0001-7591-6281, e-mail: azk05@mail.ru

М.С. Сафонина¹, ORCID: 0000-0003-4252-4024, e-mail: marixie.s@gmail.com

Г.О. Андреасян², ORCID: 0000-0002-1792-1469, e-mail: aznar14sep@mail.ru

А.И. Мясоутова¹, e-mail: myasoutova101@gmail.com

А.В. Оверко¹, ORCID: 0000-0002-4629-9074, e-mail: arabakor@gmail.com

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

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, 1-я ул. Леонова, д. 16

Резюме

Согласно данным мировой статистики, вульвовагинальный кандидоз является очень распространенным заболеванием, имеющим серьезную тенденцию к рецидивированию и хронизации, ввиду чего представляет собой принципиально значимую медико-социальную проблему, решение которой становится приоритетной задачей, стоящей перед акушерами-гинекологами. Внимание врачей должно быть акцентировано на поиске оптимальных схем лечения, удовлетворяющих всем требованиям, предъявляемым к терапевтическим подходам, внедрение которых в клиническую практику должны привести к значительному снижению частоты встречаемости заболевания в популяции и его хронизации, а также увеличению межрецидивного интервала, что непременно найдет свое отражение в улучшении качества жизни женщин. Анализ и сравнение эффективности противогрибковых препаратов, представленных на современном фармацевтическом рынке, и выбор наиболее действенного и безопасного лекарственного средства может стать залогом успеха в борьбе с широким распространением вульвовагинального кандидоза.

В статье представлены этиологические аспекты вульвовагинального кандидоза, демонстрирующие увеличение значимости *Candida non-albicans* в патогенезе заболевания, что подтверждают высокие показатели распространенности заболевания, в том числе хронических и рецидивирующих форм. Рассмотрены механизмы развития вульвовагинального кандидоза, а также диагностические методы, позволяющие наиболее адекватно оценить состояние микроценоза влагалища. Также описаны негативное влияние вульвовагинального кандидоза на течение беременности и возможные исходы как для матери, так и для плода. Особое внимание удалено способности грибов рода *Candida* формировать ассоциации микроорганизмов – биопленки, которые создают препятствие многим противогрибковым препаратам. Освещена проблема резистентности грибов рода *Candida* к ряду противогрибковых препаратов. Приведены данные уникальности состава и действия сертаконазола, а также эффективности его применения, что подтверждено исследованиями, в том числе в группе беременных пациенток. Проанализированы показатели безопасности сертаконазола и критерии преемственности.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, биопленки, беременные, противогрибковые препараты, сертаконазол

Для цитирования: Хашукоева А.З., Сафонина М.С., Андреасян Г.О., Мясоутова А.И., Оверко А.В. Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза. *Медицинский совет*. 2020;(13):138–146. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-138-146.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic approaches in the treatment of vulvovaginal candidiasis

Asiat Z. Khashukoeva¹✉, ORCID: 0000-0001-7591-6281, e-mail: azk05@mail.ru

Marina S. Safonina¹, ORCID: 0000-0003-4252-4024, e-mail: marixie.s@gmail.com

Gagik O. Andreasyan², ORCID: 0000-0002-1792-1469, e-mail: aznar14sep@mail.ru

Asiya I. Myasoutova¹, e-mail: myasoutova101@gmail.com

Alexey V. Overko¹, ORCID: 0000-0002-4629-9074, e-mail: arabakor@gmail.com

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

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1 Leonov St., Moscow, 129226, Russia

Abstract

According to world statistics, vulvovaginal candidiasis is a very common disease with a serious tendency to recurrence and chronicity, which makes it a fundamentally significant medical and social problem, the solution of which is becoming a priority task facing obstetricians and gynecologists. The attention of doctors should be focused on the search for optimal treatment regimens that meet all the requirements for therapeutic approaches, the introduction of which into clinical practice should lead to a significant decrease in the incidence of the disease and its chronicity in the population, and also on increase in the relapse interval, which will certainly be reflected in improving the quality of life of women. Analysis and comparison of the effectiveness of antifungal drugs on the modern pharmaceutical market, and the choice of the most effective and safe drug can be the key to success in combating the widespread prevalence of vulvovaginal candidiasis.

The article presents the etiological aspects of vulvovaginal candidiasis, demonstrating an increase in the importance of *Candida non-albicans* in the pathogenesis of the disease, which is confirmed by high rates of disease prevalence, including chronic and recurrent forms. The mechanisms of vulvovaginal candidiasis development and diagnostic methods that allow to assess the state of vaginal microcenosis most adequately are considered. The negative impact of vulvovaginal candidiasis on the course of pregnancy and possible outcomes for both the mother and the fetus are also described. Special attention is paid to the ability of fungi of the genus *Candida* to form associations of microorganisms – biofilms, which create an obstacle to many antifungal drugs. The problem of resistance of *Candida* fungi to a number of antifungal drugs is highlighted. Data on the uniqueness of the composition and action of sertaconazole and the effectiveness of its use, which is confirmed by studies, including in a group of pregnant patients, are presented. The article analyses indicators of safety of sertaconazole and criteria of continuity.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, biofilms, pregnant women, antifungal drugs, sertaconazole

For citation: Khashukoeva A.Z., Safonina M.S., Andreasyan G.O., Myasoutova A.I., Overko A.V. Therapeutic approaches in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):138–146. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-138-146.

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

ВВЕДЕНИЕ

Большая распространенность вульвовагинального кандидоза (ВВК), неуклонный рост заболеваемости и сложности в выборе максимально эффективной терапии представляют для практикующих врачей серьезную проблему. Угнетающие статистические данные по частоте встречаемости нозологии у беременных, где под ударом оказываются уже не один, а двое, только усиливают обеспокоенность специалистов относительно отсутствия должного контроля за ситуацией глобального распространения ВВК, в особенности хронических и рецидивирующих форм. Поэтому перед клиницистами стоит задача – поиск оптимальной схемы лечения ВВК, которая бы отвечала наибольшему количеству параметров, предъявляемых лекарственному препарату, учет которых станет залогом успешного лечения и высокой комплаентности.

ЭТИОЛОГИЯ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

В настоящее время насчитывается около 196 видов грибов рода *Candida*, из которых 27 видов являются патогенными для человека [1]. Они являются условно-патогенными факультативными аэробами, входящими в состав биотопа влагалища. Грибы рода *Candida* имеют тропность к тканям, содержащим большое количество гликогена [2]. Именно поэтому слизистая оболочка влагалища представляет собой благоприятную среду для роста и развития грибов. Лидирующие позиции среди возбудителей ВВК занимает *Candida albicans*, на долю которого, по данным разных авторов, приходится 90–95% эпизодов заболевания. Однако в последние годы все большую значимость приобретают грибы *Candida non-albicans*, к которым относят *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, встречающиеся чаще, и *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. norvegensis*, *C. famata*, *C. zeylandicae*, которые встречаются достаточно редко [3]. Постепенно представители *Candida non-albicans* начинают вытеснять «классического» возбудителя ВВК – *Candida albicans*, в настоящее время на их долю приходится лишь 8–20% случаев заболеваний [4].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Частота встречаемости ВВК в популяции имеет очень большие показатели: данные проведенных исследований говорят о том, что у трех из четырех женщин хотя бы один раз в жизни был отмечен эпизод данного заболевания [5, 6], а повторное возникновение ВВК в дальнейшем выявляется у половины пациенток. Заболевание возникает в основном в репродуктивном возрасте. В период постменопаузы ВВК развивается редко, исключение составляют женщины, получающие менопаузальную гормональную терапию, которая создает благоприятные условия для колонизации эпителия влагалища грибами рода *Candida*.

В последние десятилетия особую обеспокоенность клиницистов вызывает рецидивирующий ВВК (РВВК), о котором можно говорить при возникновении 4 и более эпизодов заболевания в год [7]. Согласно данным, представленным в систематическом обзоре, проведенном в 2018 г., распространение РВВК приобретает глобальные масштабы [8]. На основе анализа заболеваемости, который проводился в 11 странах с 1985 по 2016 г., специалисты рассчитали, что ежегодно регистрируется около 138 млн случаев ВВК по всему миру. К сожалению, этот показатель имеет тенденцию к неуклонному росту: предположительно, к 2030 г. количество заболевших вырастет на 20 млн, что непременно отразится и на здоровье нации, и на экономическом положении стран. С большой распространенностью ВВК связан рост частоты рецидивирующего течения заболевания: РВВК диагностируют у 15–17% пациенток, большинство из которых входит в возрастную группу 25–35 лет [9]. К настоящему времени как причины, так и предрасполагающие факторы РВВК пока недостаточно изучены. Основным возбудителем РВВК также является *C. albicans*, однако не стоит забывать, что в 10–20% случаев заболеваний в качестве причинного фактора выступают *Candida non-albicans*, в частности *C. glabrata*. Коварность этих видов состоит в том, что они не формируют гифальные или псевдогифальные формы, в связи с чем обнаружить грибы посредством микроскопии достаточно трудно. Поэтому при диагностике заболевания рекомендуется проведе-

ние культурального исследования с одновременным определением чувствительности к противогрибковому препарату.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВУЛЬВОАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Кроме сложностей, связанных с ростом заболеваемости РВВК, перед врачами встает еще одна непростая проблема, обусловленная увеличением количества наблюдений осложненного течения ВВК. Данное обстоятельство исследователи связывают с изменением видового состава грибов рода *Candida*. Помимо этого, отмечается значительное снижение эффективности противогрибковых препаратов, которые ранее были широко распространены в терапии ВВК [10]. Известно, что многие виды *Candida non-albicans* имеют изначальную устойчивость к классическим терапевтическим схемам, в частности к широко применяемому флуконазолу [11]. Активации размножения грибов с последующей их колонизацией также способствуют изменения нормоценоза влагалища: установлено, что длительно существующие дисбиотические состояния способствуют хронизации процесса и развитию РВВК [12]. Известно, что только у одной трети пациенток, имеющих хроническое течение ВВК, определяется только *Candida*, у остальных заболевание развивается на фоне половых инфекций и бактериального вагиноза [13].

Основой для реализации воспалительного процесса, вызванного грибами рода *Candida*, является изменение иммунореактивности женского организма. Наибольшую роль в колонизации грибами слизистой влагалища играет снижение активности факторов именно местной защиты, проявляющееся значительным увеличением концентрации провоспалительных факторов при одновременном снижении количества противовоспалительных цитокинов на фоне половых инфекций и бактериального вагиноза [13]. Сдвиг pH в щелочную сторону, а именно выше 4,5, приводит к активации роста условно-патогенной микрофлоры, где лидирующие позиции занимает *G. vaginalis*, производящие ваголизин [14]. Это цитотоксически активный фермент, который действует на эпителий влагалища, разрушая его. Количества гликогена, содержащегося в поврежденном эпителии, не хватает для обеспечения адекватного питания лактобактерий, вследствие чего их пул уменьшается [15]. Изменения pH среды и усиленное размножение условно-патогенной микрофлоры при снижении количества лактобактерий способствуют усилиению патогенности дрожжей – образуются гифальные формы клеток, за счет которых реализуется процесс инвазии в эпителий [16]. Значимое влияние на состояние влагалищного биотопа оказывают антибактериальные препараты, поскольку зачастую отсутствует коррекция биоценоза на фоне проводимой антибактериальной терапии или после ее завершения, происходит резкое снижение количества лактобациллярной микрофлоры. Конкурирующее влияние лактобактерий ослабевает, а пустующую биологическую нишу

мгновенно заполняют различные условно-патогенные микроорганизмы, в том числе и грибы, получившие и место, и необходимые условия для бурного роста [17]. Количества соединений, обладающих фунгицидной активностью, которые вырабатывают палочки Додерлейна, не хватает для защиты слизистой от массивной колонизации, в результате чего популяция грибов существенно увеличивается.

Еще одним важнейшим обстоятельством является то, что воздействие антибиотиков, равно как и других иммуносупрессирующих лекарственных средств, увеличивает способность микроорганизмов «прилипать» к эпителию. Данное обстоятельство должно обращать на себя пристальное внимание акушеров-гинекологов. Проводимая нерациональная и необоснованная антибиотикотерапия, к которой нередко прибегают как сами пациентки, занимающиеся самолечением, так и врачи, назначающие антибактериальные препараты без учета специфики микроорганизмов, способствует росту заболеваемости ВВК. Кроме того, высокой адгезивной способностью обладают те грибы, которые имеют резистентность к антимикотическим препаратам. Стоит акцентировать внимание, что именно устойчивость грибов к большому количеству противогрибковых препаратов в настоящее время является актуальной проблемой. Именно поэтому терапия ВВК непременно должна быть максимально эффективной как в отношении *Candida albicans*, так и *Candida non-albicans*, в то же время необходимо помнить: чувствительность последних к современным фармакологическим противогрибковым препаратам составляет не более 45% [18].

ДИАГНОСТИКА ВУЛЬВОАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Относительно диагностики ВВК есть огромное количество немаловажных нюансов: наиболее распространенный вид диагностики ВВК – это микроскопия мазка, окрашенного по Граму. Однако, как уже говорилось, только микроскопия не может дать наиболее полного понимания состояния микроценоза влагалища. Поэтому требуется применение культурального метода. Хотя и он не может покрыть абсолютно все потребности в диагностике. В этом ключе было предложено комбинировать оба метода, так как каждый в отдельности имеет ряд преимуществ перед другим. Сочетание двух методик позволит практикующему врачу получить исчерпывающую информацию о состоянии влагалищного биотопа, одновременно с этим получив данные по чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам. Это позволит подобрать максимально эффективное этиотропное лечение, предусмотреть риски возникновения осложнений, которые могут быть опосредованы селективным действием антимикробных препаратов.

В зависимости от количества грибов в отделяемом из влагалища и сопутствующей флоры выделяют 3 формы течения кандидозной инфекции. К примеру, когда речь идет о классическом ВВК при микроскопии мазка, окрашенного по Граму, получают следующую картину: ваги-

нальный эпителий преимущественно поверхностных слоев, могут встречаться клетки промежуточного слоя и даже парабазальные клетки, что напрямую может зависеть от тяжести заболевания. При этом лейкоцитарная реакция может быть и умеренной (10–15 лейкоцитов в поле зрения), и даже резко выраженной (≥ 30 –50 лейкоцитов в поле зрения). Общее количество микроорганизмов классифицируют как умеренное или большое, преобладают лактобациллы, присутствуют дрожжевые клетки, фрагменты псевдомицелия с бластоспорами. При культуральном исследовании получают, что общее количество микроорганизмов не превышает 8 lg KOE/мл, дрожжевые грибы присутствуют в титре > 4 lg KOE/мл, а лактобациллы выявляются в титре > 6 lg KOE/мл [19].

При сочетании ВВК и бактериального вагиноза микроскопическая картина меняется: эпителий преимущественно поверхностных слоев, выявляются «ключевые» клетки, лейкоцитарную реакцию характеризуют как умеренную или выраженную, общее количество микроорганизмов массивное, реже – большое. В этом случае уже преобладают морфотипы строгих анаэробов и гарднереллы, присутствуют дрожжевые клетки и/или фрагменты псевдомицелия гриба. А лактобациллы уже либо отсутствуют, либо их виды присутствуют в следовом количестве. Культуральное исследование при таком микроскопическом результате демонстрирует массивное общее количество микроорганизмов – > 9 lg KOE/мл, однако при культивировании в аэробных условиях отмечается рост только грибов в умеренном или высоком титре (4–7 lg KOE/мл). Вместе с тем рост палочковой флоры либо минимален, либо отсутствует, а в самом посеве преобладают бактероиды, гарднереллы, анаэробные кокки [19].

В случае бессимптомного носительства грибов рода *Candida* при микроскопии мазка из влагалища будут получены следующие данные: эпителий – клетки поверхностных и промежуточных слоев, лейкоцитарная реакция не выражена – единичные лейкоциты в поле зрения, а общее количество микроорганизмов расценивают как умеренное или большое. При этом подавляющее большинство микробиоты составляют различные морфотипы лактобацилл, а грибы чаще всего не выявляются, а если и зафиксированы, то в крайне небольшом количестве – единичные дрожжевые клетки. При культуральном исследовании общее количество микроорганизмов не превышает 8 lg KOE/мл, доминируют виды лактобацилл, а рост грибов незначительный (< 4 lg KOE/мл).

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Еще одним крайне важным аспектом в решении проблемы ВВК является его частое появление во время беременности. До сих пор у некоторых врачей существует в корне неверное представление относительно данного заболевания у беременных. Его рассматривают как инфекцию, которая не несет в себе клинически значимой опасности, тем более что в подавляющем большинстве

случаев ВВК во время гестации имеет субклиническую форму и не сопровождается ярко выраженным клинически симптомами. Распространенность его у беременных женщин высокая: считается, что в 1–2-м триместре беременности треть всех беременных сталкивается с ВВК, а в 3-м триместре он диагностируется уже у половины женщин, а бессимптомный ВВК регистрируется у 20% беременных [20]. Отчасти из-за широкой распространенности и субклинического течения заболевания некоторые врачи имеют неоднозначное отношение к данной нозологии в ключе некоего игнорирования. Однако всегда нужно помнить о том, что развернутая клиническая картина ВВК представляет весьма серьезную опасность как для плода, так и для беременной женщины, и лечение необходимо проводить абсолютно всем беременным с подтвержденным диагнозом ВВК вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений.

Высокая частота возникновения ВВК во время гестации обусловлена гормональными изменениями. Физиологическая иммуносупрессия, которая возникает во время беременности под влиянием прогестерона, создает благоприятные условия для внедрения патогена [21]. Учитывая тот факт, что адекватный воспалительный ответ, выступающий в роли защиты, отсутствует, создается благоприятный фон для размножения и колонизации патогенных микроорганизмов. Помимо как такового развития ВВК, у беременных возникают состояния, нарушающие физиологическое течение гестации. Известно, что манифестное течение ВВК увеличивает частоту преждевременных родов [22], возникает риск внутриутробного инфицирования плода за счет поражения грибами влагалища и амниона с развитием впоследствии хориоамнионита. Восходящее инфицирование может привести к преждевременному разрыву плодных оболочек, что само по себе является грозным осложнением гестации, которое дополняется дальнейшим распространением инфекции и поражением плода. Многочисленные наблюдения свидетельствуют о повышении риска развития неврологических заболеваний у тех детей, чьи матери были инфицированы грибами рода *Candida*. Если внутриутробного инфицирования все же не произошло, то при прохождении плода по родовым путям матери риск развития грибкового заболевания у новорожденного возрастает в 4 раза [23]. Особенno опасно поражение грибами для недоношенных детей: помимо развития большого количества соматических заболеваний у новорожденных, которые нередко могут даже привести к инвалидизации ребенка в дальнейшем, существует угроза кандидозного сепсиса, который по своей частоте уступает только сепсису, обусловленному грамотрицательной микрофлорой.

РОЛЬ БИОПЛЕНОК В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

У грибов рода *Candida*, так же как и у многих других микроорганизмов, есть одно интересное биологическое свойство, которое, к сожалению, доставляет немало хлопот для практикующих врачей, – это способность создавать биопленки, представляющие собой своеобразное

объединение микроорганизмов, организующихся в конгломерат, способный фиксироваться на поверхности, в роли которой могут выступать слизистые оболочки человеческого тела. Об этих структурированных образованиях стало известно уже в конце прошлого века, когда посредством электронной микроскопии были обнаружены ассоциации различных инфектов, покрывающих медицинский инструментарий. Не стоит полагать, что способность образовывать биопленки типична только для патогенов. К примеру, лактобациллы, которые составляют основу влагалищного биотопа, также способны к подобной организации. Их своеобразная компоновка в такое биологическое объединение существенно увеличивает шансы на собственную выживаемость, что качественно влияет на способность лактобацилл проявлять свои защитные функции в полную силу, которые состоят в поддержании необходимого уровня кислотности во влагалище, что препятствует формированию биопленок из патогенных компонентов вагинальной флоры.

Способность микроорганизмов формировать биопленки необходимо рассматривать как не что иное, как одно из проявлений приспособляемости к условиям среды, в которой осуществляется их жизнедеятельность. Доказано, что воздействовать на пул инфектов, объединившихся в биопленки, значительно труднее, чем на отдельные клетки. Это обусловлено не только тем, что биопленки создают своеобразную «стену», которую должны суметь пробить лекарственные вещества, но и тем, что внутри ассоциации существует коммуникация между микроорганизмами, которая увеличивает жизнеспособность всех организмов биопленки. Если говорить о грибах рода *Candida*, то, помимо того, что они просто могут выживать в достаточно неблагоприятных условиях, их способность создавать биопленки не страдает даже при негативной для грибков окружающей среде. Соответственно, если условия среды становятся благоприятными для колонизации грибов, то процесс образования микробных конгломератов ускоряется, а сама «стена» микробной ассоциации будет труднодоступна для противогрибковых препаратов. В составе грибковых биопленок присутствуют все формы микроорганизмов – дрожжевые, псевдогифовые и гифовые. Благодаря наличию всех этих форм осуществляется не только фиксация колонии грибов на поверхности слизистой, но и распространение инфекционного процесса с последующей адгезией отпочковавшихся дрожжевых клеток и формирование новых микробных сообществ.

На данный момент времени более всего изучены в отношении создания биопленок *Candida albicans*. Предположительно, именно этот вид грибов создает наиболее устойчивые колонии, однако утверждать это обстоятельство пока рано ввиду того, что сегодня все большее значение в клинической практике акушера-гинеколога приобретают другие виды грибов рода *Candida*. А учитывая то, что они пока недостаточно изучены, в том числе в отношении организации колоний, нельзя утверждать, что именно *Candida albicans* имеет самую серьезную защиту против антимикотических препаратов.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Суть лечения пациенток, страдающих ВВК, должна состоять не только в полной эрадикации патогена, но и в мероприятиях, направленных на предотвращение повторного возникновения заболевания. Однако в большинстве ситуаций, связанных с ВВК, полное уничтожение возбудителя невозможно ввиду того, что *Candida* входит в состав нормальной микрофлоры, и провести полную элиминацию микроорганизма достаточно трудно [24]. Ко всему прочему многие виды грибов резистентны к большому количеству противогрибковых препаратов [3, 11]. Рост устойчивости к препаратам не всегда зависит только от индивидуальных реакций микроорганизмов. Среди пациенток невероятно широко распространено самолечение, которое во многом обусловлено сформированным недоверием к врачам, а также низкой комплаентностью к лечению. В случае РВВК терапия представляет особые сложности, поскольку добиться полного излечения не удается, следовательно, необходимо достичь такого состояния, чтобы промежутки между рецидивами заболевания были как можно более продолжительными.

Для достижения эффективности терапии ВВК лечение должно быть максимально эффективным, поэтому необходимо применять препараты, которые имеют широкий спектр противогрибкового действия, особенно в отношении *Candida non-albicans*. Препараты также должны обладать высокой активностью и биодоступностью, а для повышения приверженности к лечению противогрибковые препараты должны быть максимально удобны в применении, безопасны и доступны в финансовом отношении.

Всем перечисленным параметрам наиболее полно соответствует сертаконазол (Залаин), который обладает и фунгицидным, и фунгистатическим действием в достаточно низких концентрациях. Механизм действия сертаконазола состоит в угнетении синтеза компонента клеточной стенки эргостерола, за что отвечает азоловая группа, входящая в состав препарата. Иначе говоря, реализуется фунгистатическое действие. Бензотиофен – второй компонент сертаконазола, имея высокую липофильность и сходство с триптофаном, встраивается в плазматическую мембрану гриба и провоцирует ее разрыв. В ней образуются поры, через которые происходит выход цитоплазмы, что приводит к гибели микроорганизма. Таким образом, достигается фунгицидное действие препарата, а вероятность возникновения рецидива ВВК сводится к минимуму. Кроме того, сертаконазол предотвращает трансформацию дрожжей, в результате чего способные к инвазии формы не образуются¹ [25]. Сертаконазол также обладает активностью в отношении тех видов *Candida*, которые резистентны к препаратам азоловой группы [26]. В одном из исследований, в котором оценивали активность наиболее известных и применяемых противогрибковых препаратов (флуконазол,

¹ Залаин® (Zalaïn®). Официальная инструкция по применению лекарственного препарата. ГРЛС. 2017. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tr_index_id_28593.htm.

кетоконазол, фентиконазол, клотrimазол, итраконазол), сертаконазол имел наиболее высокие показатели терапевтической активности [27]. При этом спектр антимикробного действия сертаконазола не ограничивается только действием на грибы рода *Candida*. Он эффективен в терапии заболеваний кожных покровов и слизистых оболочек, вызванных другими грибами, стафилококками и стрептококками, трихомонадами и некоторыми грамотрицательными бактериями.

В последнее время предпочтение отдается препаратам для проведения локальной терапии, поскольку отсутствие системного действия значительно снижает негативное влияние на организм действующих веществ и уменьшает количество побочных эффектов². Сертаконазол, выпускаемый в суппозиториях для интравагинального введения, создает высокую концентрацию препарата на слизистой влагалища, способствуя достижению за короткое время достаточно быстрого терапевтического эффекта, сохраняющегося после введения препарата еще несколько дней [28]. Согласно исследованиям, проведенным по изучению эффективности сертаконазола, его применение в дозе 500 мг однократно выявило положительный результат по данным микробиологического исследования в 95% наблюдений, тогда как у пациенток группы сравнения, получавших в течение трех дней эконазол, излечения наблюдалось лишь в 39%.

Количество побочных эффектов сертаконазола минимально ввиду отсутствия системной адсорбции, благодаря чему применение препарата возможно с осторожностью после 12 нед. беременности [4, 29]. Анализируя данные исследований, которые были проведены в группе беременных, можно однозначно сказать, что и у этих пациенток сертаконазол имеет высокую эффективность: в исследовании Н.В. Вознесенской и соавт. на 3-и сутки терапии более 90% женщин заявили о полном исчезновении симптомов ВВК, в группе сравнения показатель эффективности противогрибковой терапии был значительно ниже – 21,4% пациенток продолжали беспокоить симптомы ВВК [29].

В исследовании С.А. Гаспарян и соавт. на 7-е сутки клиническое и микробиологическое излечение после однократного применения наступило у 92% и 97% беременных пациенток соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей). Стоит отметить, что эффект сохранялся и на 28-е сутки исследования [30].

Короткий курс (1 суппозиторий на курс) терапии Залаин делает препарат удобным для применения, что существенно влияет на желание пациенток окончательно избавиться от проблемы ВВК, поскольку кратность применения повышает комплаентность пациенток. Повторное введение суппозитория может понадобиться в случае терапии хронической формы ВВК, поскольку сертаконазол зарекомендовал себя как хорошее средство, эффективно купирующее не только мучительные симптомы РВВК, но и увеличивающее межрецидивный

интервал. Еще одно положительное свойство сертаконазола – отсутствие негативного влияния на лактобациллярную микрофлору, вследствие чего палочковые колонии остаются интактными и могут реализовывать свои защитные механизмы, направленные на восстановление и поддержание нормоценоза [31]. Сертаконазол успешно избавляет пациенток от зуда за счет повышения количества простагландина D2, благодаря чему происходит снижение выброса гистамина [32]. Также сертаконазол имеет очень высокую липофильность, что обеспечивает хорошее проникновение в кожу и ее придатки, поэтому он также эффективен при грибковом поражении кожи, которое наблюдается при осложненном течении ВВК [33].

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Несмотря на то что в последние годы серьезные успехи в области фармации позволили разработать препараты, имеющие высокую эффективность в терапии ВВК, нельзя игнорировать значимость адьювантной терапии, проводимой в дополнение к основным (начальным) терапевтическим методам как вспомогательные процедуры и направленной на поддержание здоровья женщины на высоком уровне. В ключе обсуждения проблемы ВВК в качестве вспомогательной терапии хорошо себя зарекомендовало косметическое средство для интимной гигиены в виде геля Залаель Интим, созданного на основе масла чайного дерева. Масло чайного дерева, входящее в состав Залаель Интим, обладает противогрибковой активностью, действуя не только на *Candida albicans*, но и оказывая антбактериальное влияние на *Gardnerella vaginalis*, что крайне значимо при условии нередкого сочетания ВВК с бактериальным вагинозом [34, 35]. Также масло чайного дерева проявляет противовирусную активность в отношении *Herpes simplex* [36]. Кроме того, эвкалиптол, входящий в состав Залаель Интим, оказывает охлаждающее воздействие на кожу и слизистые оболочки, чем достигается комфорт в интимной зоне [37]. Применение данного средства после проведения основного лечения и в качестве средства для ежедневного ухода за интимной областью помогает снизить риск возникновения заболевания. Положительное влияние масла чайного дерева особенно актуально для женщин, страдающих РВВК. Защитное действие косметического средства способствует удлинению межрецидивного интервала, а при возникновении заболевания его течение становится менее агрессивным [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сертаконазол (Залаин) показал свою высокую эффективность в терапии пациенток, страдающих той или иной формой ВВК. Были получены хорошие результаты лечения и в группе беременных женщин. К тому же данные, опубликованные после многочислен-

² Залаин® (Zalaïn®). Официальная инструкция по применению лекарственного препарата. ГРЛС. 2017. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28593.htm.

ных исследований, свидетельствуют не только о высокой эффективности препарата, но и о его безопасности, что качественно выделяет сертаконазол среди других противомикробных лекарственных средств. Короткий курс терапии делает сертаконазол привлекательным для пациенток, что значительно сказывается на их приверженности к лечению. А сочетанное применение сертаконазола со средствами адьювантной терапии, такими как Залагель

Интим, позволяет достичь максимально стойкого и длительного результата за счет удлинения межрецидивных интервалов, что имеет первостепенное значение в снижении заболеваемости женщин ВВК и улучшении качества жизни.



Поступила / Received 01.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2020

Принята в печать / Accepted 17.09.2020

Список литературы

- Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Припутневич Т.В., Чернова В.Ф. Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические аспекты в практике акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017;(4):63–69. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vulvovaginalnyy-kandidoz-klinicheskie-i-terapevticheskie-aspekty-v-praktike-akushera-ginekologa/viewer>.
- Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Керчелаева С.Б. Мочеполовые инфекции у женщин: новые возможности сочетанной эффективной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(11):221–225. doi: 10.18565/aig.2019.11.221-225.
- Abbasi Nejat Z., Farahyar S., Falahati M., Ashrafi Khozani M., Hosseini A.F., Faiazy A. et al. Molecular identification and antifungal susceptibility pattern of non-albicans Candida species isolated from vulvovaginal candidiasis. *Iran Biomed J*. 2017;22(1):33–41. doi: 10.22034/ibj.22.1.33.
- Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р., Гомберг М.А., Минкина Г.Н. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей*. 2-е изд. М.; 2019. 56 с. Режим доступа: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/19.pdf>.
- Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 72 с.
- Rathod S.D., Buffler P.A. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Women's Health*. 2014;14(1):43. doi: 10.1186/1472-6874-14-43.
- Хашукоева А.З., Агаева З.А., Агаева М.И. Тактика снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза у женщин со сниженным иммунитетом. *Акушерство и гинекология*. 2018;(12):88–92. doi: 10.18565/aig.2018.12.88-92.
- Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):e339–e347. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(26):1965–1970. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vulvvaginalnyy_kandidoz_sovremenny_vzglyad_na_problemu_1.
- Vale-Silva L.A., Sanglard D. Tipping the balance both ways: drug resistance and virulence in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res*. 2015;15(4):fov025. doi: 10.1093/femsyr/fov025.
- Szweda P., Gucwa K., Romanowska E., Dzierz Anowska-Fangrat K., Naumiuk Ł., Brzillowska-Da A. et al. Mechanisms of azole resistance among clinical isolates of *Candida glabrata* in Poland. *J Med Microbiol*. 2015;64(6):610–619. doi: 10.1099/jmm.0.000062.
- Mills B.B. Vaginitis: Beyond the basics. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):159–177. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.010.
- Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26042815>.
- Руднева О.Д., Добречова Т.А., Маклещова С.А.; Радзинский В.Е. (ред.). *Рецидивы вагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям*. М.: StatusPraesens; 2013. 16 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/opublikовано-informatsionnoe-pismo>.
- Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Довлатханова 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.
- Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo A., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905–927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
- Parolin C., Marangoni A., Laghi L., Foschi C., Nahui Palomino R.A., Calonghi N. et al. Isolation of Vaginal Lactobacilli and Characterization of Anti-Candida Activity. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131220. doi: 10.1371/journal.pone.0131220.
- Antonopoulou S., Aoun M., Alexopoulos C.E., Baka S., Logothetis E., Kalambokas T. et al. Fenticonazole activity measured by the methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 *Candida vulvovaginitis* isolates from two European regions and annotations on the prevalent genotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):2181–2184. doi: 10.1128/AAC.01413-08.
- Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(1):69–76. doi: 10.24411/2303-9698-2020-11009.
- Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:18. doi: 10.1186/1471-2393-11-18.
- Эфендиева З.Н. Сертаконазол в терапии вульвовагинального кандидоза. *Медицинский совет*. 2019;(13):94–98. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-94-98.
- Czeizel A.E., Fladung B., Varga P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;116(2):157–163. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.02.011.
- Pinhat E.C., Borba M.G.S., Ferreira M.L., Ferreira M.A., Fernandes R.K., Nicolaou S.K. et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):211–216. doi: 10.2223/PED.2192.
- Cauchie M., Desmet S., Lagrou K. *Candida* and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. *Res Microbiol*. 2017;168(9–10):802–810. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.005.
- Selvan T., Girisha G., Vijaybhaskar, Suthakaran R. Comparative evaluation of newer topical antifungal agents in the treatment of superficial fungal infections (tinea or dermatophytic). *Int Res J Pharmy*. 2013;4(6):224–228. doi: 10.7897/2230-8407.04651.
- Verma K., Bhat M., Baniya G.C. A comparative study of antifungal activity of topical per vaginal application of tablet sertaconazole and clotrimazole in cases of vulvovaginal candidiasis. *Int J Health Sci Res*. 2015;5(2):111–115. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Comparative-Study-of-Antifungal-Activity-of-Per-Verma-Bhat/b9c203b3ff9e02f6b820d3beea1fffc6cbce5c0>.
- Palacin C., Tarragó C., Agut J., Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001;23(2):61–64. doi: 10.1358/mf.2001.23.2.627926.
- Кашеваров Д.Ф., Воронцова И.В. Местная терапия вульвовагинального кандидоза. *РМЖ. Мать и дитя*. 2014;(19):1394. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mestnaya_terapiya_vulvvaginalnogo_kandidoza.
- Вознесенская Н.В., Харитонов В.М., Бурганова Р.Ф., Истомина Н.С., Саакян Г.К. Сертаконазол (залаин) в лечении вульвовагинального кандидоза у беременных. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013;(2):36–39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sertakonazol-zalain-v-lechenii-vulvvaginalnogo-kandidoza-u-beremennyyh/viewer>.
- Гаспарян С.А., Хажбиеев А.А., Рыжков В.В. Опыт применения сертаконазола у беременных с вульвовагинальным кандидозом. *Медицинский совет*. 2019;(13):160–165. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-160-165.
- Palacín C., Tarragó C., Ortiz J.A. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(S1):37–46. doi: 10.1016/S0020-7292(00)00351-9.
- Kaur S., Sur R., Liebel F.T., Southall M.D. Induction of Prostaglandin D2 through the p38 MAPK Pathway Is Responsible for the Antipruritic Activity of Sertaconazole Nitrate. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2448–2456. doi: 10.1038/jid.2010.152.
- Хамаганова И.В. Местная терапия вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2012;(4–2):122–124. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Mestnaya-terapiya-vulvvaginalnogo-kandidoza.html>.

34. Mondello F., De Bernardis F., Girolamo A., Cassone A., Salvatore G. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infect Dis.* 2006;6:158. doi: 10.1186/1471-2334-6-158.
35. Hammer K.A., Carson C.F., Riley T.V. In vitro susceptibilities of lactobacilli and organisms associated with bacterial vaginosis to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(1):196. doi: 10.1128/AAC.43.1.196.
36. Astani A., Reichling J., Schnitzler P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Pyrother Res.* 2010;24(5):673–679. doi: 10.1002/ptr.2955.
37. Carson C.F., Hammer K.A., Riley T.V. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):50–62. doi: 10.1128/CMR.19.1.50-62.2006.
38. Игнатовский А.В., Соколовский Е.В. Новые возможности в терапии патологии вульвы и влагалища. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009;58(1):56–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12807050>.

References

- Bayramova G.R., Baranov I.I., Priputnevich T.V., Chernova V.F. Combined methods of bacterial vaginosis treatment in adolescents. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2017;(4):63–69. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vulvovaginalnyy-kandidoz-klinicheskie-i-terapevticheskie-aspeky-v-praktike-akushera-ginekologa/viewer>.
- Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Kerchelaea S.B. Genitourinary infections in women: new opportunities for effective combined therapy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(11):221–225. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.11.221-225.
- Abbasi Nejat Z., Farahyar S., Falahati M., Ashrafi Khozani M., Hosseini A.F., Faiazy A. et al. Molecular identification and antifungal susceptibility pattern of non-albicans *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis. *Iran Biomed J.* 2017;22(1):33–41. doi: 10.22034/ibj.22.1.33.
- Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A., Bayramova G.R., Gomberg M.A., Minkina G.N. et al. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by abnormal vaginal discharge.* 2th ed. Moscow; 2019. 56 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/19.pdf>.
- Prilepskaya V.N., Bayramova G.R. *Vulvovaginal candidiasis: symptoms, diagnosis, therapy strategy.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 72 p. (In Russ.)
- Rathod S.D., Buffler P.A. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Women's Health.* 2014;14(1):43. doi: 10.1186/1472-6874-14-43.
- Khashukoeva A.Z., Agaeva Z.A., Agaeva M.I. A strategy to reduce the recurrence rate of vaginal candidiasis in women with weakened immunity. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(12):88–92. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.12.88-92.
- Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):e339–e347. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
- Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. Vulvovaginal candidiasis: modern look at the problem. *RMZh. Mat' i ditya = RMJ. Mother and child.* 2017;25(26):1965–1970. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/vulvovaginalnyy_kandidoz_sovremennyy_vzglyad_na_problemu_1/#ixzz6Z34iLQWM.
- Vale-Silva L.A., Sanglard D. Tipping the balance both ways: drug resistance and virulence in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 2015;15(4):fov025. doi: 10.1093/femsyr/fov025.
- Szweda P., Gucwa K., Romanowska E., Dzierz Anowska-Fangrat K., Naumiuk Ł., Brilliowska-Da A. et al. Mechanisms ofazole resistance among clinical isolates of *Candida glabrata* in Poland. *J Med Microbiol.* 2015;64(6):610–619. doi: 10.1099/jmm.0.000062.
- Mills B.B. Vaginitis: Beyond the basics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):159–177. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.010.
- Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26042815>.
- Rudneva O.D., Dobretova T.A., Makletsova S.A.; Radzinsky V.E. (ed.) *Relapses of bac vaginosis and lactoflora: from pressing ambiguity to practical solutions.* Moscow: StatusPraesens; 2013. 16 p. (In Russ.) Available at: <https://old.praesens.ru/opublikovano-informatsionnoe-pismo>.
- Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Dovlethkanova E.R., Abakarova P.R. Vaginitis and cervicitis: choice of an effective therapy method (literature review). *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):17–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23.
- Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo A., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(6):905–927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
- Parolin C., Marangoni A., Laghi L., Foschi C., Nahui Palomino R.A., Calonghi N. et al. Isolation of Vaginal Lactobacilli and Characterization of Anti-Candida Activity. *PLoS One.* 2015;10(6):e0131220. doi: 10.1371/journal.pone.0131220.
- Antonopoulou S., Aoun M., Alexopoulos C.E., Baka S., Logothetis E., Kalambokas T. et al. Fenticonazole activity measured by the methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 *Candida* vulvovaginitis isolates from two European regions and annotations on the prevalent genotypes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):2181–2184. doi: 10.1128/AAC.01413-08.
- Ankirskaya A.S., Muravieva V.V. Integral assessment of the condition of the vaginal microbiota. diagnosis of opportunistic vaginitis. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2020;8(1):69–76. (In Russ.) doi: 10.24411/2303-9698-2020-11009.
- Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;(11):18. doi: 10.1186/1471-2393-11-18.
- Efendieva Z.N. Sertaconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):94–98. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-94-98.
- Czeizel A.E., Fladung B., Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116(2):157–163. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.02.011.
- Pinhat E.C., Borba M.G.S., Ferreira M.L., Ferreira M.A., Fernandes R.K., Nicolaou S.K. et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(3):211–216. doi: 10.2223/JPED.2192.
- Cauchie M., Desmet S., Lagrou K. Candida and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. *Res Microbiol.* 2017;168(9–10):802–810. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.005.
- Selvan T., Girisha G., Vijaybhaskar, Suthakaran R. Comparative evaluation of newer topical antifungal agents in the treatment of superficial fungal infections (tinea or dermatophytic). *Int Res J Pharmy.* 2013;4(6):224–228. doi: 10.7897/2230-8407.04651.
- Verma K., Bhat M., Baniya G.C. A comparative study of antifungal activity of topical per vaginal application of tablet sertaconazole and clotrimazole in cases of vulvovaginal candidiasis. *Int J Health Sci Res.* 2015;5(2):111–115. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/a-Comparative-Study-of-Antifungal-Activity-of-Per-Verma-Bhat/b9c203b3ff9e02f6b820d3beea1ffcd6cbce5c0>.
- Palacin C., Tarragó C., Agut J., Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2001;23(2):61–64. doi: 10.1538/mf.2001.23.2.627926.
- Kashevarov D.F., Vorontsova I.V. Local therapy of vulvovaginal candidiasis. *RMZh. Mat' i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child.* 2014;(19):1394. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mestnaya_terapiya_vulvovaginalynogo_kandidoza.
- Voznesenskaya N.V., Kharitonov V.M., Burganova R.F., Istominina N.S., Saakyan G.K. Sertaconazol (zalain) in the treatment of vaginal candida during pregnancy. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2013;(2):36–39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sertakonazol-zalain-v-lechenii-vulvovaginalnogo-kandidoza-u-beremennyy/viewer>.
- Gasparyan S.A., Khazhibiev A.A., Ryzhkov V.V. Experience with sertaconazole in pregnant women with vulvo-vaginal candidiasis. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):160–165. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-160-165.
- Palacin C., Tarragó C., Ortiz J.A. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(S1):37–46. doi: 10.1016/S0020-7292(00)00351-9.
- Kaur S., Sur R., Liebel F.T., Southall M.D. Induction of Prostaglandin D2 through the p38 MAPK Pathway Is Responsible for the Antipruritic Activity of Sertaconazole Nitrate. *J Invest Dermatol.* 2010;130(10):2448–2456. doi: 10.1038/jid.2010.152.
- Khamaganova I.V. Topical therapy for vulvovaginal candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2012;(4–2):122–124. (In Russ.)

- Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Mestnaya-terapiya-vulvovaginalnogo-kandidoza.html>.
34. Mondello F., De Bernardis F., Girolamo A., Cassone A., Salvatore G. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infect Dis.* 2006;6:158. doi: 10.1186/1471-2334-6-158.
 35. Hammer K.A., Carson C.F., Riley T.V. In vitro susceptibilities of lactobacilli and organisms associated with bacterial vaginosis to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(1):196. doi: 10.1128/AAC.43.1.196.
 36. Astani A., Reichling J., Schnitzler P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Pyrother Res.* 2010;24(5):673–679. doi: 10.1002/ptr.2955.
 37. Carson C.F., Hammer K.A., Riley T.V. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):50–62. doi: 10.1128/CMR.19.1.50-62.2006.
 38. Ignatovsky A.V., Sokolovsky E.V. New possibilities in therapy of pathology of the vulva and the vagina. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2009;58(1):56–59. (In Russ.) Available at: <https://elibRARY.ru/item.asp?id=12807050>.

Вклад авторов

Концепция статьи – **Хашукоева А.З., Сафонина М.С.**

Написание текста – **Хашукоева А.З., Сафонина М.С.**

Обзор литературы – **Андреасян Г.О.**

Перевод на английский язык – **Мясоутова А.И.**

Анализ материала – **Оверко А.В.**

Contribution of authors

Concept of the article – **Asiat Z. Khashukoeva, Marina S. Safonina**

Text development – **Asiat Z. Khashukoeva, Marina S. Safonina**

Literature review – **Gagik O. Andreasyan**

Translation into English – **Asiya I. Myasoutova**

Material analysis – **Alexey V. Overko**

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульчифовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: azk05@mail.ru

Сафонина Марина Сергеевна, студентка лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: marixie.s@gmail.com

Андреасян Гагик Овсепович, к.м.н., заведующий гинекологическим отделением, Российский геронтологический научно-клинический центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; e-mail: aznar14sep@mail.ru

Мясоутова Асия Ильдаровна, студентка лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: myasoutova101@gmail.com

Оверко Алексей Вячеславович, студент лечебного факультета, Федеральное государственное автономное 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: arabakor@gmail.com

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 "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: azk05@mail.ru

Marina S. Safonina, student of the General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: marixie.s@gmail.com

Gagik O. Andreasyan, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Gynecological Department, Russian Clinical and Research Center of Gerontology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16, 1 Leonov St., Moscow, 129226, Russia; e-mail: aznar14sep@mail.ru

Asiya I. Myasoutova, student of the General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: myasoutova101@gmail.com

Alexey V. Overko, student of the General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: arabakor@gmail.com

Пробиотики в лечении вагинальных инфекций: эффективность с позиции доказательной медицины

М.В. Леонова, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail anti23@mail.ru

Ассоциация клинических фармакологов России; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

Проблема вагинальных инфекций у женщин (БВ и ВВК) остается актуальной как в связи с высокой распространенностью, так и в связи с недостаточной эффективностью противомикробной терапии и риском рецидивирования. Одним из путей решения является применение пробиотиков, в частности пробиотических лактобактерий, выполняющих защиту вагинальной среды против патогенов. В группе вагинальных лактобактерий доминирующими являются *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*. Лактобактерии во влагалищной среде обеспечивают важные защитные функции против патогенов благодаря продукции молочной и других органических кислот, поддерживающих pH < 4,5, высокой способности к адгезии эпителия и агрегации, с образованием биопленки и биосурфактантов, ингибированию связывания и адгезии патогенных бактерий, а также продукции antimикробных веществ, таких как H₂O₂, бактериоцины, и регуляции локального эпителиального иммунитета. Пробиотические лактобактерии могут применяться как вагинально, так и орально, эффективно колонизируя вагинальную среду. Проведено несколько метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности пробиотиков как в комбинации с антибиотиками, так и в монотерапии. Эффективность пробиотиков при БВ была подтверждена в 4 метаанализах, показавших значимое увеличение частоты излечения (ОР более 1,53), в том числе в режиме монотерапии без применения антибиотиков (ОР более 2,57). Эффективность пробиотиков при оральном применении превосходила вагинальные формы. В одном метаанализе РКИ была подтверждена эффективность пробиотических лактобактерий при ВВК как в достижении более высокой частоты излечения при оральном и вагинальном применении (ОР 1,41 и ОР 1,11 соответственно), так и в снижении частоты рецидивирования (ОР 0,34). Пробиотики включены в клинические рекомендации США, Канады с уровнем доказательности I-II, а также в отечественные рекомендации в качестве второго этапа лечения после курса противомикробной терапии. Таким образом, применение пробиотиков представляет альтернативную стратегию и способствует улучшению результатов лечения благодаря восстановлению экосистемы влагалища.

Ключевые слова: пробиотики, лактобактерии, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, метаанализ

Для цитирования: Леонова М.В. Пробиотики в лечении вагинальных инфекций: эффективность с позиции доказательной медицины. Медицинский совет. 2020;(13):148–154. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-148-154.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Probiotics in the treatment of vaginal infections: efficacy from the perspective of evidence-based medicine

Marina V. Leonova, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail anti23@mail.ru

Association of Clinical Pharmacologists of Russia; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

The problem of vaginal infections in women (BV and VVC) remains relevant due to both the high prevalence and the lack of effectiveness of antimicrobial therapy and the risk of recurrence. One solution is to use probiotics, in particular probiotic lactobacilli that protect the vaginal environment from pathogens. The group of vaginal lactobacteria is dominated by *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*. Lactobacteria in the vaginal environment provide important protective functions against pathogens due to the production of lactic and other organic acids that maintain pH < 4.5, high ability to adhere to epithelium and aggregation, with the formation of biofilm and biosurfactants, inhibition of binding and adhesion of pathogenic bacteria, as well as products of antimicrobial substances such as H₂O₂, bacteriocins, and regulation of local epithelial immunity. Probiotic lactobacteria can be used both vaginally and orally, effectively colonizing the vaginal environment. Several meta-analyses of randomized clinical trials (RCTs) were performed to evaluate the efficacy of probiotics in combination with antibiotics and in monotherapy. The efficacy of probiotics in BV was confirmed in 4 meta-analyses, which showed a significant increase in the frequency of treatment (RR more than 1.53), including in monotherapy without antibiotics (RR more than 2.57). The efficiency of probiotics in oral use exceeded vaginal forms. In one meta-analysis of RCTs the efficacy of probiotic lactobacteria in VVC was confirmed both in achieving a higher cure rate in oral and vaginal use (RR 1,41 and RR 1,11 respectively), and in reducing the frequency of relapse (RR 0,34). Probiotics are included in clinical recommendations of the USA, Canada with the level of evidence I-II, as well as in domestic recommendations as the second stage of treatment after antimicrobial therapy. Thus, the use of probiotics represents an alternative strategy and helps to improve treatment results through the restoration of the vaginal ecosystem.

Keywords: probiotics, lactobacteria, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, meta-analysis

For citation: Leonova M.V. Probiotics in the treatment of vaginal infections: efficacy from the perspective of evidence-based medicine. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(13):148–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-148-154.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается рост вагинальных инфекций, при этом бактериальные вагинозы и кандидозные вагиниты занимают ведущее место среди гинекологических заболеваний в клинической практике.

Бактериальный вагиноз (БВ) – наиболее распространное вагинальное полимикробное заболевание, которое обычно встречается у женщин детородного возраста, но может наблюдаться и в период менопаузы. По эпидемиологическим данным частота выявления БВ в разных популяциях колеблется в диапазоне от 12 до 60% [1]. Наличие БВ связано с повышенным риском воспалительных заболеваний органов малого таза, неблагоприятных исходов беременности [2] и бесплодия [3], риска передачи и заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, ВИЧ и ВПЧ [4]. БВ описывается как нарушение микробиоты влагалища с уменьшением или истощением лактобацилл и избыточным ростом и преобладанием смешанных анаэробов, таких как *Gardnerella vaginalis*, виды *Prevotella* и виды *Atopobium*, а также *Bacteroides* spp. [4].

Традиционная антибактериальная терапия БВ метронидазолом или клиндамицином не всегда обеспечивает высокую эффективность в длительной перспективе, и после лечения наблюдаются высокий уровень рецидивов – до 50% в течение 6–12 мес. [5] и случаи развития кандидоза. Одной из значимых причин рецидивов БВ является персистенция активной бактериальной биопленки на слизистой влагалища, в основном состоящей из *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginæ*, которая длительно сохраняется после лечения метронидазолом [6].

Еще одной нерешенной проблемой остается эффективность лечения вульвовагинального кандидоза (ВВК). Отмечается высокая частота рецидивов ВВК после проведения обычной терапии азолами [7, 8]. По данным эпидемиологического исследования в 7 странах мира среди женщин моложе 50 лет частота ВВК варьировала от 23 до 49% (в среднем 39%), а частота рецидивирующего ВВК – от 14 до 28% (в среднем 23%) [8]. Одной из проблем лечения рецидивирующего ВВК может быть риск повышенной лекарственной устойчивости к азолам.

Таким образом, на протяжении более двух десятков лет проводятся исследования по применению пробиотиков, включающих определенные штаммы *Lactobacillus*, как эффективной стратегии для предотвращения вагинальных инфекций.

СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛАКТОБАКТЕРИЙ ПРИ ВАГИНОЗАХ

Человеческие вагинальные *Lactobacillus* выражают вагинотропизм и в основном происходят из кишечной микрофлоры, которая колонизирует питательную среду влагалища, поддерживая стабильную микрофлору влагалища.

Группа лактобактерий рода *L. acidophilus* представляет основу нормальной вагинальной флоры, характеризуется высокой гетерогенностью и включает более 20 видов, из которых доминирующими являются четыре вида: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri* [9].

Все виды *Lactobacillus* продуцируют молочную, уксусную кислоту и перекись водорода, поддерживают pH влагалища менее 4,5, препятствуют росту патогенных бактерий и *Candida albicans* и, таким образом, считаются защитными в отношении патогенов БВ и ВВК [10]. *Lactobacillus* во влагалищной среде обеспечивают важные защитные функции против патогенов с помощью нескольких механизмов: 1) занятие определенных мест адгезии на эпителиальной поверхности влагалища; 2) ингибирование связывания и адгезии патогенных бактерий, 3) поддержание низкого pH; 4) продукция antimикробных веществ, таких как молочная кислота, H₂O₂, бактериоцины, биосурфактанты; 5) регуляция локального эпителиального иммунитета [11, 12].

Молочная кислота образуется лактобактериями в результате метаболизма и разложения гликогена, выделяющегося из эпителиальных клеток. Молочная кислота обеспечивает кислое значение pH влагалищной среды и действует как природный antimикробный препарат, что способствует росту лактобактерий и создает неблагоприятные условия, предотвращая неконтролируемый рост других бактерий, присутствующих во влагалище. Молочная кислота участвует в продукции H₂O₂, а также способствует действию бактериоцинов [13]. Кроме того, молочная кислота обладает специфическими микробицидными эффектами, снижая внутриклеточный pH и нарушая проницаемость клеточных мембран грамотрицательных бактерий [14]. Поэтому молочная кислота является ключевым фактором к поддержанию влагалищной среды.

Продукция H₂O₂ лактобактериями является еще одним из наиболее важных защитных механизмов от колонизации патогенными или условно-патогенными микроорганизмами. В вагинальных экссудатах H₂O₂ превращается в активные формы кислорода, такие как супероксидные анионы и свободные гидроксильные радикалы, которые очень токсичны для многих микроорганизмов и вирусных частиц, включая *G. vaginalis*, *C. albicans*, *Neisseria gonorrhoea*, HIV-1 и несколько видов анаэробов, в том числе *Bacteroides* spp. [12, 15]. Наибольшую способность продукции H₂O₂ и молочной кислоты показали штаммы (по убыванию) *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. gasseri* [12].

Некоторые влагалищные виды *Lactobacillus* способны синтезировать antimикробные пептиды, известные как бактериоцины, а также противогрибковые соединения, такие как циклические дипептиды, пироглутаминовая кислота и лактоны, которые играют важную роль против *Candida* spp. [15]. Еще один механизм действия лактобактерий против патогенов связан с продукцией биосурфактанта, проявляющего antimикробные и антиадгезивные для патогенов свойства [16]. Ингибированию роста патогенов способствует конкуренция за питательные вещества.

Еще одним важным свойством лактобактерий является способность адгезии к вагинальному эпителию. Адгезия лактобактерий к эпителиальной ткани является первым шагом к формированию барьера для предотвращения колонизации патогенными микроорганизмами [15]. Наибольшей способностью к адгезии обладает вид *L. rhamnosus* [15]. Кроме того, *Lactobacillus* spp. характеризуются высокой активностью к аутоагрегации, что демонстрируется образованием скоплений (агрегата) для штамма лактобацилл. Результатом аутоагрегации является образование биопленки, препятствующей адгезии патогенов к эпителиальным клеткам [12]. Биопленка – это особенно сложные биологические конгломератные структуры, где бактерии обычно процветают. Формирование биопленки включает в себя два основных независимых этапа: начальная адгезия к поверхности с накоплением конгломератов и образование матрицы из внеклеточных полимерных веществ, в которой переплетаются бактерии, и в результате образуется биопленка. Биопленка отвечает за поддержание экологической стабильности состояния, в котором бактерии сбалансированы и имеют взаимовыгодное взаимодействие [17]. Почти все виды лактобактерий обладают высокой способностью к образованию биопленок, а *L. acidophilus* показал наибольшее образование биопленки [16, 17]. Кроме того, *Lactobacillus* способны встраиваться в биопленки, созданные *G. vaginalis* (показано для штаммов *L. reuteri* RC-14, *L. rhamnosus* GR-1, *L. iners* AB-1, *L. crispatus*) и *A. vaginae* (показано для штаммов *L. reuteri* RC-14, *L. rhamnosus* GR-1), и приводить к нарушению биопленки, а также повышать эффективность действия антибиотиков и даже приводить к гибели бактерий [18, 19].

Способность лактобактерий к коагрегации, которая характеризуется образованием агрегатов между лактобациллами и другими генетически различными клетками, такими как бактериальные или грибковые патогены, является еще одним важным свойством. Благодаря коагрегации может создаваться микроокружение вокруг патогена с более высокой концентрацией ингибирующих веществ, а также механизм улавливания, который предотвращает адгезию патогена к вагинальному эпителию [12].

Аналогичные свойства лактобактерии проявляют в отношении грибков *C. albicans* и *C. glabrata*. Способность к подавлению роста грибковых мицелий обусловлено не только их продукцией кислот, в частности молочной кислоты, и поддержанием низких значений pH, но также и прямым фунгистатическим и фунгицидным действием за счет H_2O_2 и бактериоцинов. Лактобактерии также показывают высокую активность к аутоагрегации с грибками, препятствуя колонизации влагалища. Наиболее хорошо изучены свойства штаммов *L. rhamnosus* GR и *L. reuteri* RC в отношении грибков, которые показали высокую антагонистическую активность [20, 21] и способность ингибировать образование грибковых биопленок [22].

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ВАГИНОЗАХ

Лактобактерии являются представителями микробиоты влагалища у женщин, снижение их количества провоцирует развитие патологической флоры и вагинозов. Для восстановления количества лактобактерий в вагинальном тракте применяются пробиотики, содержащие разные виды и штаммы *Lactobacillus*, вводимые перорально или интравагинально [10, 23].

Традиционным путем доставки пробиотических лактобацилл является интравагинальный. Тем не менее в ряде исследований было показано, что принимаемые орально пробиотики с лактобактериями способны достигать влагалища и колонизировать вагинальную среду. Такой путь применения пробиотических лактобактерий подтверждается наблюдениями, что нормальная микрофлора влагалища колонизируется из кишечника, что означает транслокацию микробной флоры из кишечника в мочеполовые пути [24].

Научный консенсус сформулировал критерии для бактериальных штаммов пробиотиков, применяемых орально при заболеваниях урогенитального тракта у женщин¹:

- должны выживать во время желудочно-кишечного транзита;
- устойчивость к воздействию желудочной кислоты и желчных солей;
- антимикробная активность против потенциально патогенных бактерий;
- способность уменьшить адгезию патогена к поверхностям;
- иметь высокую способность прилипать к слизистым и/или эпителиальной ткани человека;
- устойчивость к спермицидам (применимо к пробиотикам для вагинального применения).

В ряде исследований *in vitro* изучались характеристики штаммов лактобактерий по их биологическим свойствам (продукция кислот, адгезия, антимикробные свойства) и выживаемости в условиях ЖКТ (моделирование pH, присутствие желчи) [25, 26]. Наиболее подходящими пробиотическими видами лактобактерий для урогенитальной сферы являются *L. rhamnosus* GR, *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. acidophilus* (табл. 1) [12, 24, 25, 27–30].

Следует отметить, что сроки вагинальной колонизации после перорального введения лактобактерий более длительные по сравнению с прямым вагинальным введением пробиотиков [24]. Так, продолжительность курса при оральном применении составляла 2 мес. ежедневного приема пробиотических препаратов лактобактерий, а при вагинальном применении – ежедневно в течение 5–7 дней с последующим поддерживающим введением 1 раз в неделю до 2 мес. Кроме того, количество *Lactobacillus* в КОЕ, которые могут доставляться во влагалище при оральном приеме, обычно меньше, чем при прямом влагалищном введении.

¹ FAO/WHO. 2002 Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group. Available at: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.

- Таблица 1.** Свойства видов *Lactobacillus*, применяемых для уrogenитальной сферы [12, 26]
- Table 1.** Properties of *Lactobacillus* species used for urogenital field [12, 26]

Виды и штаммы	Свойства
<i>L. rhamnosus</i> GR	высокая адгезия к вагинальному эпителию, хорошо колонизирует влагалище, устойчив к спермициду, способен ингибировать рост и адгезию урогенитальных патогенов, слабо продуцирует H_2O_2
<i>L. reuteri</i> RC	высокая адгезия к вагинальному эпителию, хорошо колонизирует влагалище, способен ингибировать рост и адгезию урогенитальных патогенов, продуцирует H_2O_2
<i>L. fermentum</i>	высокая адгезия к вагинальному эпителию, хорошо колонизирует влагалище, продуцирует H_2O_2 и высокоэффективный биосурфактант, высокая антагонистическая активность против урогенитальных бактерий и грибков
<i>L. plantarum</i>	высокая адгезия к вагинальному эпителию, продуцирует H_2O_2 , высокая антагонистическая активность против урогенитальных бактерий и грибков
<i>L. gasseri</i>	вариабельная адгезия к вагинальному эпителию, продуцирует H_2O_2 , высокая антагонистическая активность против урогенитальных бактерий
<i>L. acidophilus</i>	низкая адгезия к вагинальному эпителию, высокая продукция молочной кислоты и H_2O_2 , слабо ингибирует адгезию и рост патогенов

При этом различались и дозировки *Lactobacillus*: при оральном приеме составляли 10^8 – 10^9 КОЕ/сут и при вагинальном применении 10^4 – 10^9 КОЕ/сут [27]. Оптимальной дозировкой *Lactobacillus* считается не менее 10^8 – 10^9 КОЕ/сут независимо от способа применения [24, 31]. В исследованиях у пациенток с БВ оральное применение *L. rhamnosus* GR, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. gasseri* достаточно длительным курсом 2 мес. способствовало высокой колонизации влагалища с тенденцией к увеличению числа *Lactobacillus* через 1 мес. и с максимальным увеличением – через 2 мес. (рис.) [32–34].

Соответственно, положительное влияние пробиотиков, содержащих виды *Lactobacillus*, на восстановление и

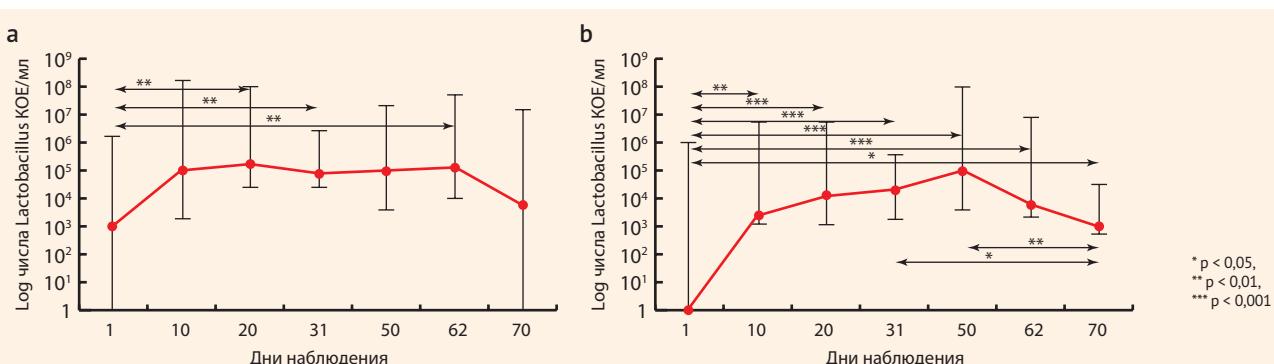
поддержание физиологической микробиоты влагалища может способствовать существенному улучшению результатов лечения и обеспечению противорецидивного эффекта при бактериальном или грибковом вагинальном дисбиозе.

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗОВ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ВАГИНОЗАХ

В КИ эффективность пробиотиков оценивалась: 1) в качестве одновременного лечения противомикробными лекарственными средствами, применяемыми для лечения БВ и BBK, 2) в качестве последующего лечения противомикробными лекарственными средствами, применяемыми для лечения и/или профилактики БВ и BBK, 3) в качестве монотерапии с целью улучшения вагинальной экосистемы влагалища для лечения и/или профилактики БВ, BBK.

В первый Кокрейновский метаанализ А.С. Senok et al. в 2009 г. по оценке эффективности перорального или вагинального применения пробиотических штаммов *Lactobacillus* для лечения БВ из имевшихся 350 исследований по строгим критериям отбора было включено только 4 РКИ ($n = 452$) [35]. В этих РКИ пробиотики назначались в виде монокультуры или комбинации штаммов *Lactobacillus*, которые применялись в сочетании с антибиотиками или без них, а сравнение пробиотиков проводили с плацебо или с активной терапией антибиотиками. Главным результатом оценки эффективности учитывали частоту микробиологического излечения БВ на 30-й день лечения и рассчитывали относительный риск ($OR < 1$ свидетельствовал в пользу пробиотиков). Ввиду значительных различий в дизайнах исследований анализ был проведен по каждому РКИ. По данным 1 РКИ ($n = 125$) оральное применение пробиотик/метронидазол имело преимущество в большей частоте достижения микробиологического излечения в сравнении с метронидазол/плацебо – 88% против 40% пациенток ($OR 0,09, p < 0,00001$). В другом РКИ ($n = 40$) вагинальное применение пробиотика в сравнении с вагинальным применением метронидазола имело тенденцию к лучшему микробиологическому

- Рисунок.** Влияние перорального применения смеси *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. gasseri*) 108 КОЕ/мл в течение 60 дней на общее количество (а) вагинальных лактобацилл и (б) ректальных лактобацилл в исследовании 37 у женщин с БВ (адапт. из [32])
- Figure.** Effect of oral application of *Lactobacillus* formula (*L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. gasseri*) 108 CFU/ml for 60 days on the total amount of (a) vaginal lactobacillus and (b) rectal lactobacillus in a study of 37 women with BV (adapted from [32])



излечению – 88% против 50% пациенток (ОР 0,27, $p = 0,068$) и было сопоставимо по клиническому эффекту в виде купирования симптомов БВ, но отмечался достоверно меньший риск развития побочных эффектов (ОР 0,08, $p = 0,0058$). В этих двух РКИ применялись пробиотические штаммы *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14. В следующем исследовании ($n = 255$) оценивали эффективность применения вагинальной формы пробиотика (*L. fermentum*, *L. casei rhamnosus*, *L. gasseri*) после курса линкомицина в сравнении с плацебо, и не было получено преимущества пробиотиков (частота излечения 55% и 63% соответственно). В последнем исследовании ($n = 32$) применение вагинальной формы пробиотика (*L. acidophilus*) с эстриолом показало достоверно лучший эффект микробиологического излечения в сравнении с плацебо – 88% против 14% (ОР 0,02, $p = 0,014$) и клинического излечения – 88% против 22% (ОР 0,04, $p = 0,017$). В целом результаты метаанализа по эффективности пробиотических лактобактерий при БВ были оценены как противоречивые, но многообещающие [35].

Более поздние метаанализы были выполнены уже с большей мощностью по количеству включенных КИ и с более убедительными результатами (табл 2).

Метаанализ H. Huang et al. охватывал результаты 12 РКИ ($n = 1304$) [36]. В этих РКИ пробиотики назначались в сочетании с антибиотиками (последовательное применение после курса антибиотиков) или без них в монотерапии, а сравнение пробиотиков проводили с плацебо или с отсутствием терапии. Главным результатом оценки эффективности учитывали частоту клинико-микробиологического излечения БВ на 30-й день лечения и рассчитывали относительный риск (ОР > 1 свидетельствовал в пользу пробиотиков). Совокупный результат показал, что добавление пробиотиков может значительно улучшить показатель клинико-микробиологического излечения у взрослых пациентов с БВ на 53% (ОР 1,53, $p = 0,0008$), в том числе клинического излечения по критерию Amstel – на 38% (ОР 1,38, $p = 0,01$) и микробиологического излечения по критерию Nugent – на 93% (ОР 1,93, $p = 0,06$). Кроме того, в метаанализе проводилась оценка эффективности пробиотиков в зависимости от способа применения, и было отмечено значительное улучшение показателя излечения БВ как при пероральном приеме (ОР 1,99; $p < 0,00001$), так и при вагинальном применении (ОР 1,43;

$p = 0,008$). Так же эффективность пробиотиков имела преимущества как при монотерапии (ОР 4,13; $p = 0,03$), так и в комбинации с антибиотиками (ОР 1,38; $p = 0,01$).

Два самых последних метаанализа Z. Wang et al. и C. Li et al. 2019 г. представляют более детальное изучение исходов применения пробиотических лактобактерий для лечения БВ и подтверждают их эффективность.

В метаанализ Z. Wang et al. было включено 10 РКИ ($n = 2047$) [34]. В этих РКИ пробиотики назначались в виде монокультуры или комбинации штаммов *Lactobacillus*, которые применялись в монотерапии или в комбинации с антибиотиками в сравнении с плацебо. Главным результатом оценки эффективности учитывали частоту клинического излечения БВ на 28–30-й и 60-й дни лечения и рассчитывали относительный риск (ОР > 1 свидетельствовал в пользу пробиотиков). Результаты показали значимый клинический эффект при применении пробиотиков в монотерапии на 30-й день – ОР 2,57 ($p < 0,00001$), но не показали преимущества при использовании в комбинации с антибиотиками – ОР 1,11 (р н.д.). Снижение показателя критерия Nugent на 30-й день наблюдалось при монотерапии пробиотиком и составило -3,54 ($p < 0,00001$), а в группе комбинированной терапии с антибиотиком – только -1,20 (р н.д.). Эффективность пробиотиков была существенно выше при оральном применении – ОР 1,37 против ОР 1,00 при вагинальном применении. Количество штаммов *Lactobacillus* в лекарственной форме не имело значения для эффективности пробиотиков. Вместе с тем важное значение в достижении лучшей клинической эффективности имела дозировка *Lactobacillus*, и достоверное увеличение частоты излечения отмечено для дозы $>10 \times 10^8$ КОЕ – ОР 1,72 ($p = 0,002$), тогда как для дозы $\leq 1 \times 10^8$ эффект не отличался от плацебо (ОР 1,01). При оценке более долгосрочного эффекта пробиотиков при монотерапии отмечено некоторое снижение ОР до 1,58 ($p = 0,0003$), но отсутствие эффекта для комбинации с антибиотиком (ОР 0,97). Был сделан вывод, что применение пробиотиков в режиме монотерапии может оказывать кратковременный и долгосрочный благоприятный эффект для лечения БВ, но не имеет преимуществ при использовании после курса антибиотиков [37].

В метаанализ C. Li et al. было отобрано 14 РКИ ($n = 1372$), которые были разделены по схемам примене-

■ **Таблица 2.** Обобщенные результаты метаанализов РКИ по оценке эффективности пробиотиков для лечения БВ
Table 2. Summarized results of meta-analyses of RCTs on the evaluation of the efficacy of probiotics for the treatment of BV

Метаанализ, автор, год	Число РКИ, N больных	Основные результаты: частота излечения	Дополнительные результаты: частота излечения по способам применения
Huang H. et al., 2014 [34]	12 РКИ, N = 1304	ОР = 1,53* vs плацебо и АБ	ОР орально = 1,99* ОР вагинально = 1,43*
Wang Z. et al., 2019 [35]	10 РКИ, N = 2047	монотерапия ОР = 2,57* комбинация с АБ ОР = 1,11	ОР орально = 1,38 ОР вагинально = 1,0
Li C. et al., 2019 [36]	14 РКИ, N = 1372	монотерапия ОР = 4,39* vs плацебо монотерапия ОР = 1,03 vs монотерапия АБ комбинация с АБ ОР = 1,28* vs монотерапия АБ	ОР орально = 1,81 ОР вагинально = 1,11

Примечания: ОР – относительный риск увеличения частоты излечения в сравнении с контролем; * – наличие статистической значимости.

ния пробиотиков: в режиме монотерапии в сравнении с плацебо (3 РКИ), в режиме монотерапии в сравнении с антибиотиками (2 РКИ), в режиме комбинации с антибиотиками в сравнении с монотерапией антибиотиками (9 РКИ) [36]. Первичным исходом эффективности лечения БВ учитывали клинический эффект (излечение от симптомов БВ) и рассчитывали относительный риск ($OP > 1$) свидетельствовал в пользу пробиотиков). Результаты оценки эффекта пробиотиков при монотерапии показали 63,73% излечения против 11,9% на плацебо ($OP\ 4,39, p = 0,0001$). Оценка эффекта монотерапии пробиотиками против монотерапии антибиотиками показала 58,12% и 79,1% соответственно ($OP\ 1,03$), но различия не получили статистической значимости. При сравнении эффективности пробиотиков в комбинации с антибиотиками против монотерапии антибиотиками отмечено излечение у 78,38% и 66,31% соответственно ($OP\ 1,28, p = 0,02$). При этом дополнительный анализ подгрупп применения пробиотиков в зависимости от пути введения выявил $OP\ 1,81$ для орального приема и $OP\ 1,11$ для вагинального применения, но в отсутствии статистической значимости. Таким образом, подтверждены преимущества применения пробиотиков как в монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками для лечения БВ [38].

Эффективность пробиотиков для лечения ВВК у небеременных женщин была недавно оценена в Кокрейновском систематическом обзоре H.Y. Xie et al. [39]. Всего было включено 10 РКИ ($n = 1656$) по оценке действия оральных и вагинальных пробиотиков, используемых в качестве дополнительной терапии к противогрибковым препаратам в сравнении с монотерапией противогрибковыми препаратами. Эффективность оценивали клинически и микробиологически в краткосрочный период (через 14 дней от начала лечения), через 1 мес. и через 3 мес.; рассчитывали относительный риск ($OP > 1$) свидетельствовал в пользу пробиотиков). Пробиотики незначительно улучшили краткосрочное клиническое ($OP\ 1,14, p = 0,0011$) и микологическое излечение ($OP\ 1,06, p = 0,0057$). Тем не менее не было отмечено значительного эффекта влияния пробиотиков на длительную клиническую или микологическую эффективность лечения через 3 мес. после лечения. Анализ, в зависимости от способа применения пробиотиков, показал увеличение риска достижения кратко-

срочного клинического излечения для орального приема ($OP\ 1,41, p = 0,013$) и вагинального введения ($OP\ 1,11, p = 0,014$). Применение пробиотиков способствовало лучшему снижению частоты рецидивов ВВК в течение 1 мес. ($OP\ 0,34, p = 0,0025$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный к настоящему времени большой пул РКИ и обобщение их результатов в метаанализах свидетельствуют, что пробиотики, в частности пробиотические лактобактерии, существенно улучшают результаты лечения БВ и повышают клиническую и микробиологическую эффективность антибактериальной терапии БВ. Кроме того, пробиотики показали свою эффективность при применении в режиме монотерапии при БВ в сравнении с плацебо и сопоставимый эффект в сравнении с антибиотиками, что позволяет рассматривать применение пробиотиков как альтернативную стратегию лечения БВ. Важно, что эффективность применения пробиотиков, благодаря восстановлению влагалищной микрофлоры, позволяет более длительно поддерживать достигнутый клинический эффект, уменьшая риск рецидивов. Обращение в метаанализах к вопросу способа применения пробиотиков установило, что не только вагинальное введение, но и оральный прием пробиотиков достаточно эффективен в обеспечении колонизации влагалищной среды и обеспечении клинической эффективности при БВ. В аспекте ВВК получены сходные данные пробиотиков по повышению эффективности стандартной терапии азолами.

Необходимо заметить, что, несмотря на отсутствие доказательных рекомендаций в отношении пробиотиков при БВ в европейских рекомендациях, в клинических руководствах про пробиотическим продуктам США и Канады 2020 г. применение оральных и вагинальных форм пробиотиков на основе *Lactobacillus* для лечения БВ и ВВК отнесено к уровню доказательности рекомендации I-II, причем в отношении штаммов *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, содержащихся в капсулах «Вагилак», уровень доказательности I.



Поступила / Received 14.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 04.08.2020

Принята в печать / Accepted 20.08.2020

Список литературы / References

- 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.
- Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):375–390. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
- van Oosterom N., De Sutter P., Meys J., Verstraeten H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809–1815. doi: 10.1093/humrep/det096.
- Marranzo J.M. Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: are we still confused? *Anaerobe.* 2011;17(4):186–190. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.016.
- Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J., Garland S.M., Morris M.B., Moss L.M. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis.* 2006;193(11):1478–1486. doi: 10.1086/503780.
- Swidsinski A., Mendling W., Leoning-Baucke V., Swidsinski S., Dörffel Y., Scholze J. et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):97.e1–97.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.
- Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):15–21. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
- Blostein F., Levin-Spareberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol.* 2017;27(9):575–582. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010.
- Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Romero R. The Vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BIOG.* 2011;118(5):533–549. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
- Falagas M., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(7):657–664. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01688.x.

11. Reid G., Beuerman D., Heinemann C., Bruce A.W. Probiotic Lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEBS Immunol Med Microbiol.* 2001;32(1):37–41. doi: 10.1111/j.1574-695X.2001.tb00531.x.
12. Santos C.M.A., Pires M.C.V., Leao T.L., Hernandez Z.P., Rodriguez M.L., Martins A.K.S. et al. Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiology.* 2016;162(7):1195–1207. doi: 10.1099/mic.0.000302.
13. Haya J., García A., López-Manzanara C., Balawi M., Haya L. Importance of lactic acid in maintaining vaginal health: a review of vaginitis and vaginosis etiopathogenic bases and a proposal for a new treatment. *Open J Obstet Gynecol.* 2014;4(13):787–799. doi: 10.4236/ojog.2014.413109.
14. Alakomi H.L., Skyttä E., Saarela M., Mattila-Sandholm T., Latva-Kala K., Helander I.M. Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *App Environ Microbiol.* 2000;66(5):2001–2005. doi: 10.1128/aem.66.5.2001-2005.2000.
15. Gil N.F., Martinez R.C.R., Gomes B.C., Nomizo A., De Martinis E.C.P. Vaginal Lactobacilli as potential probiotics against Candida spp. *Braz J Microbiol.* 2010;41(1):6–14. doi: 10.1590/S1517-83822010000100002.
16. Gomaa E.Z. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. *J Gen Appl Microbiol.* 2013;59(6):425–436. doi: 10.2323/jgam.59.425.
17. Ventolini G. Update on vaginal Lactobacilli and biofilm formation. *J Bacteriol Mycol.* 2014;1(1):2 Available at: <https://austinpublishinggroup.com/bacteriology/fulltext/bacteriology-v1-id1001.php>.
18. Saunders S., Bocking A., Challis J., Reid G. Effect of Lactobacillus challenge on Gardnerella vaginalis biofilms. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2007;55(2):138–142. doi: 10.1016/j.colsurfb.2006.11.040.
19. McMillan A., Dell M., Zellar M.P., Cribby S., Martz S., Hong E. et al. Disruption of urogenital biofilms by Lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;86(1):58–64. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
20. Köhler G.A., Assefa S., Reid G. Probiotic interference of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 with the opportunistic fungal pathogen Candida albicans. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:636474. doi: 10.1155/2012/636474.
21. Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F., Sandai D., Than L.T.L. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis-causing Candida glabrata isolates. *J Appl Microbiol.* 2015;118(5):1180–1190. doi: 10.1111/jam.12772.
22. Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F., Sandai D., Than L.T. In vitro modulation of probiotic bacteria on the biofilm of Candida glabrata. *Anaerobe.* 2015;34:132–138. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.05.009.
23. Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol.* 2013;36(3):229–238. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23912864/>.
24. Bastani P., Homayouni A., Tabrizian V.G., Ziyadi S. Dairy Probiotic Foods and Bacterial Vaginosis: A Review on Mechanism of Action. In: Rigobelo E. (ed.). *Probiotics.* IntechOpen; 2012. doi: 10.5772/50083.
25. Reid G., Bruce A.W. Selection of Lactobacillus strains for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis.* 2001;183(1):S77–S80. doi: 10.1086/318841.
26. Dhewa T., Vajpai V., Saxena R.K., Pant S., Mishra V. Selection of lactobacillus strains as potential probiotics on basis of in vitro attributes. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2010;5(1):45–52. Available at: http://www.nchpjournal.com/admin/uploads/article_811.pdf.
27. Mogha K.V., Prajapati J.B. Probiotics for treating bacterial vaginosis. *Rev Med Microbiol.* 2016;27(3):87–94. doi: 10.1097/MRM.0000000000000080.
28. Biagi E., Candela M., Fairwether-Taight S., Franceschi C., Brigid P. Ageing of human metaorganism: the microbial counterpart. *Age.* 2012;34:247–267. doi: 10.1007/s11357-011-9217-5.
29. Mikelsaar M., Zilmer M. Lactobacillus fermentum ME-3 -an antimicrobial and antioxidative probiotic. *Microbial Ecology in Health and Disease.* 2009;21(1):1–27. doi: 10.1080/08910600902815561.
30. Назаренко Л.Г., Соловьева Н.П. Применение орального пробиотика как альтернативная клиническая стратегия профилактики акушерских и перинатальных инфекций. *Здоровье женщины.* 2013;(6):91–96. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21029415>.
31. Nazarenko L.G., Solovyova N.P. The use of oral probiotics as an alternative clinical strategy for the prevention of obstetric and perinatal infections. *Zdorov'e zhenshchiny = Women's Health.* 2013;(6):91–96. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21029415>.
32. Bertazzoni E., Donelli G., Midtvedt T., Nicoli J., Sanz Y. Probiotics and clinical effects: is the number what counts? *J Chemother.* 2013;25(4):193–212. doi:10.1179/1973947813Y.0000000078.
33. Reid G., Charbonneau D., Erb J., Kochanowski B., Beuerman D., Poehner R., Bruce A.W. Oral Use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEBS Immunol Med Microbiol.* 2003;35(2):131–134. doi: 10.1016/S0928-8244(02)00465-0.
34. Morelli L., Zonenenschain D., Del Piano M., Cognein P. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics. *Clin Gastroenterol.* 2004;38(6):S107–S110. doi: 10.1097/01.mcg.0000128938.32835.98.
35. Strus M., Chmielarczyk A., Kochan P., Adamski P., Chetnicki Z., Chetnicki A. et al. Studies on the effects of probiotic Lactobacillus mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(2):210–215. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.05.001.
36. Senok A.C., Verstraelen H., Temmerman M., Botta G.A. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006289. doi: 10.1002/14651858.CD006289.pub2.
37. Huang H., Song L., Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(6):1225–1234. doi: 10.1007/s00404-013-3117-0.
38. Wang Z., He Y., Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20):3859. doi: 10.3390/ijerph16203859.
39. Li C., Wang T., Li Y., Zhang T., Wang Q., He J. et al. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol.* 2019;864:172660. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172660.
40. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M., Mei L., Chen H., Wang X., Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD010496. doi: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; e-mail: anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Clinical Pharmacologist, Interregional Public Organization “Association of Clinical Pharmacologists of Russia”; Association of Clinical Pharmacologists of Russia; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: anti23@mail.ru

Перспективное лечение бесконечно повторяющегося вульвовагинального кандидоза

И.А. Куликов, ORCID: 0000-0003-2499-4727, e-mail: ginkulikov@yandex.ru

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

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

Резюме

Кандидоз является самой распространенной грибковой инфекцией с преимущественным поражением слизистых оболочек, вызываемой грибами рода *Candida*.

Среди *Candida* spp. встречаются штаммы, устойчивые к современным антимикотическим препаратам. С распространением заболеваемости кандидозом и широким использованием противогрибковой терапии проблема поиска эффективного лечения приобретает все большую значимость.

Склонность *C. albicans* к антигенной мимикрии и подавлению иммунного ответа опосредует уклонение гриба от иммунного ответа и развитие избыточного воспаления. Ускользание гриба рода *Candida* от факторов местного неспецифического иммунитета способствует нарушению инициации антильного ответа и клеточных реакций приобретенного иммунитета, имеющих ключевое значение в противокандидозной защите. Таким образом, отсутствие адекватного местного иммунного ответа слизистых оболочек является возможной причиной формирования рецидивирующей формы ВВК.

Современное лечение рецидивирующего кандидоза у сформированных групп риска предусматривает использование профилактической агрессивной этиотропной терапии, но в меньшей дозе, а патогенетически обоснованное лечение заключается в регуляции местного иммунного ответа во влагалище за счет иммуномодулирующих препаратов, которые ингибируют рост грибов за счет активации врожденного и приобретенного звеньев иммунитета слизистых. Иммуномодуляторы местного действия, кроме того, способствуют восстановлению поврежденных слизистых оболочек и дополнительной любрикации тканей в отличие от антимикотических средств, обладающих на ранних этапах лечения склонностью к усилению клинических проявлений инфекции и сухости слизистых при местном применении.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, лечение, иммунный ответ, иммуномодуляторы, иммунопатогенез, тетрадекапептид TEKKRRETEVEREKE, *Candida*

Для цитирования: Куликов И.А. Перспективное лечение бесконечно повторяющегося вульвовагинального кандидоза. Медицинский совет. 2020;(13):157–165. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-157-165.

Конфликт интересов. Статья написана при поддержке ОАО «Авексима». Это никак не повлияло на мнение автора.

Advanced therapy for eternal vulvovaginal candidiasis recurrences

Ilia A. Kulikov, ORCID: 0000-0003-2499-4727, e-mail: ginkulikov@yandex.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

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

Abstract

Candidiasis is the most common fungal infection predominantly affecting the mucous membrane. The fungus *Candida* causes these lesions. There are strains resistant to modern antimycotic drugs among *Candida* spp. Due to the increase in candidiasis prevalence and the widespread use of antifungal agents, the issue of effective treatment is becoming increasingly important.

Liability of *C. albicans* to antigenic mimicry and suppression of the immune response mediates the evasion of the fungus from the immune response and development of excessive inflammation. The evasion of the fungus *Candida* from the local nonspecific immunity factors contributes to the breakdown of the antibody response initiation and cellular reactions of the acquired immunity, which are of key importance for anti-candidiasis protection. Therefore, the lack of an adequate local immune response from the mucous membranes is a possible reason for the development of a recurrent vulvovaginal candidiasis.

Modern treatment for recurrent candidiasis in the formed risk groups involves the use of prophylactic aggressive etiologic therapy, but at a lower dose, and the pathogenetically substantiated treatment involves regulating the local immune response in the vagina through the use of immunomodulatory drugs that inhibit the growth of fungi by activating the innate and acquired components of mucosal immunity. In addition, local immunomodulators contribute to the recovery of damaged mucous membranes and additional lubrication of tissues in contrast to antimycotics, which tend to increase the clinical manifestations of infection and dryness of mucous membranes when applied topically in the early stages of treatment.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, treatment, immune response, immunomodulators, immunopathogenesis, TEKKRRETEVEREKE tetradecapeptide, *Candida*

For citation: Kulikov I.A. Advanced therapy for eternal vulvovaginal candidiasis recurrences. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(13):157–165. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-157-165.

Conflict of interest: The article is published with the support of Avexima JSC. It has not actually affected the author's opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – инфекционное заболевание нижних отделов женского репродуктивного тракта, наиболее часто вызываемое *Candida albicans*.

Известно более 170 *Candida* spp., из них около 20 являются возбудителями кандидоза. Главными и наиболее часто встречающимися возбудителями кандидоза являются *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*.

Наиболее изученной из *Candida* spp. в отношении морфологии, физиологии, генетики и изменчивости, патогенных свойств является *C. albicans* (Robin) Berkhout.

Candida tropicalis (Castellani) Berkhout, *Candida parapsilosis* (Ashford) Langeron et Talice и *Candida glabrata* (Anderson) Meyer and Yarrow являются наиболее частыми причинами возникновения тяжелых и рецидивирующих форм, не чувствительных к антимикотической терапии, что требует совершенно другого подхода к лечению, так как после окончания длительной общепринятой терапии, продолжающейся около 6 мес., состояние возвращается заново [1, 2]. В масштабном исследовании 1927 штаммов грибов рода *Candida*, выделенных от пациентов с ВВК, установлено прогрессивное снижение этиологической значимости *C. albicans* с 90,2 до 66,7% за последние 10 лет [3]. За 2010–2020 гг. среди *C. non-albicans* отмечен рост *C. glabrata* с 6,5 до 16,7%; *C. krusei* – с 2,2 до 7,4%; *C. parapsilosis* – с 0 до 4%; *C. tropicalis* – с 1,1 до 2,8% и *C. kefyr* – с 0 до 1,8%. Тем не менее *C. albicans* сохраняет ведущее значение в этиологии ВВК.

Существует две морфологические разновидности существования *Candida albicans*: комменсальная дрожжевая Y-форма и патогенная гифальная H-форма. Для развития вагинальной инфекции необходима способность *C. albicans* к диморфному переходу от круглой яйцеобразной типичной дрожжевой клетки (Y) к гифальному мицелиальному растущему организму (H). Штаммы *C. albicans*, которые не обладают способностью к диморфному переходу, как правило, непатогенны [4]. Дрожжевые Y-формы *C. albicans* можно обнаружить в кишечнике и влагалище более чем у 50% здоровых бессимптомных субъектов. Комменсальные Y-клетки неагрессивно воспринимаются хозяином и могут находиться в небольшом количестве на поверхности эпителия влагалища. Гифальная H-форма обнаруживается в патологических образцах, полученных из пораженных тканей, включая ткани женщин с ВВК, в том числе с рецидивирующей формой [5]. Способность *C. albicans* развивать гифы необходима для развития вагинальной инфекции, поскольку гифы опосредуют имплантацию кандид в слизистую вплоть до субэпителиального слоя [4]. Гифы образуют прочный слой биопленки, который сильно адгезируется к внешнему слою эпителия влагалища, а затем проникают в него.

Вирулентность *C. albicans* опосредована способностью образовывать гифы. Факторами вирулентности *Candida*, которые играют роль при инфекциях слизистой оболочки, являются адгезия, диморфизмы с антигенными вариациями, продукция ферментов, особенно секреция аспарагино-

вых протеаз (*Saps*), и состав клеточной поверхности [6, 7]. Недавно было предположено, что новая протеаза, а именно кандидализин, секретируется с помощью гифов *Candida*. Эта протеаза является белковым токсином, который повреждает эпителиальные клетки и, таким образом, провоцирует иммунные реакции хозяина.

Причины, по которым дрожжевая форма *C. albicans* переходит в гифальную, недостаточно ясны. Морфогенез кандид ассоциирован с повышенным уровнем эстрогена, повышением pH влагалища и нарушением микробиоценоза влагалища [6].

Увеличение уровня эстрогенов наблюдается при беременности, при применении оральных контрацептивов, при применении гормонозаместительной терапии в периоде постменопаузы, при наличии избыточного веса. В периоды высокой эстрогенной активности женщины наиболее подвержены вагиниту. Об этом далее свидетельствует тот факт, что у девочек в препубертатном периоде и женщин в постменопаузе – периодах, ассоциированных с низким уровнем продуцирования эстрогена, кандидозный вагинит развивается редко. Помимо физиологических изменений, эстроген также проявляет иммуномодулирующее действие, включая снижение экспрессии антимикробного пептида, модулированную экспрессию PRR, снижение презентации антигена, снижение прайминга Т-клеток, снижение продукции антител слизистой оболочки и нарушение передачи сигналов Th17. Эстроген не только оказывает плейотропное действие на организм женщины, но и непосредственно влияет на саму *C. albicans*. Эстроген усиливает адгезию *Candida* к вагинальным эпителиальным клеткам и способствует увеличению длины гифов. Также показано, что эстроген повышает экспрессию грибкового белка теплового шока Hsp90, повышая, таким образом, устойчивость к биологическим и химическим факторам [6]. Вместе эти обусловленные эстрогеном модификации иммунных реакций хозяина и грибов могут частично объяснить механизмы хронизации кандидоза.

Бактериальная микробиота и pH вагинальной среды также важны для поддержания здоровой слизистой оболочки влагалища, поэтому введение антибиотиков является фактором риска развития кандидоза, предположительно, через разрушение естественных бактериальных сообществ, существующих на слизистой [6]. Снижение уровней лактобацилл, продуцирующих кислоту, приводит к повышению уровня pH во влагалище и увеличению колонизации потенциальных патогенов, включая *C. albicans*. Низкий pH влагалища ингибирует переключение дрожжей в гифальную форму у *C. albicans* [6]. Однако *Candida* может обладать улучшенными механизмами противодействия резким изменениям pH и, как было показано, способна нейтрализовать избыток кислоты аммиаком. Кроме того, этот механизм аутоиндуцирует развитие гифов [7].

Таким образом, современные представления о морфогенезе гриба рода *Candida* и условиях, при которых реализуется переход комменсальной Y-формы в патогенную H-форму, возможно, послужат ключом к пониманию патогенеза кандидоза для успешной борьбы с рецидивированием этого заболевания.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) является чрезвычайно распространенной инфекцией слизистых оболочек нижних отделов женского репродуктивного тракта, вызванной в основном грибом *Candida albicans*. Глобально распространенность ВВК выше, чем для других видов кандидоза. Используя приблизительные оценки восприимчивых глобальных групп населения и показателей заболеваемости для каждого из этих болезненных состояний, инвазивный кандидоз вызывает ~700 000 случаев в год, оральный кандидоз приводит к ~15,5 млн инфекций в год, а один только рецидивирующий ВВК (РВВК) вызывает ~140 млн случаев в год [8]. Уровень заболеваемости острым ВВК практически невозможно оценить, учитывая не учтенное в статистике самостоятельное приобретение потребителями в значительной степени эффективных безрецептурных антимикотиков [9]. Вульвагиниты грибковой этиологии занимают, по данным различных авторов, до 40% в структуре всех инфекционных поражений наружных половых органов [10]. ВВК наиболее часто поражает женщин репродуктивного возраста [11, 12].

Факторами риска ВВК являются применение некоторых групп препаратов (антибиотиков, кортикостероидов, оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогена), беременность, сахарный диабет, факторы поведения (частое употребление сладостей, ношение ежедневных гигиенических прокладок, ношение тесной одежды, синтетических колготок, негативный эмоциональный фон, сидячий образ жизни, низкая физическая активность, секуальная активность и некоторые гигиенические привычки) [8, 13]. Факторы риска для РВВК в настоящее время неизвестны, хотя общегеномные исследования ассоциации начали раскрывать некоторые генетические детерминанты восприимчивости [8].

Выделяют следующие клинические формы кандидозного поражения органов мочеполовой системы [14–16].

Бессимптомное кандидоносительство: клинические проявления заболевания отсутствуют, грибы рода *Candida* выявляются в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл), во влагалищном микробиоценозе абсолютно доминируют *Lactobacillus* spp. в умеренно большом количестве (10^6 – 10^8 КОЕ/мл). *C. albicans*, будучи членом нормальной микробиоты человека, в количестве до 10^3 КОЕ/мл может бессимптомно колонизировать слизистую оболочку влагалища в составе нормофлоры.

Манифестная инфекция с выраженным воспалением слизистой оболочки влагалища может развиться в результате амплификации гифальной массы во влагалище, внедрения гифов в эпителий и выработка эффекторов вирулентности.

Острый или неосложненный ВВК: вызывается *C. albicans*, характеризуется легким или среднетяжелым течением, развивается на фоне нормального иммунитета, у отдельно взятой пациентки встречается спорадически. Распространенные симптомы заболевания включают вагинальный зуд, жжение, боль и покраснение. Часто они

сопровождаются вагинальными выделениями, представляющими собой сладж гифальной массы, эпителия, иммунных клеток и вагинальной жидкости.

По данным исследователей, 70–75% женщин имеют в течение жизни хотя бы один эпизод ВВК, при этом у 10–20% из них заболевание приобретает рецидивирующий характер [17].

■ **Хронический или осложненный ВВК:** к осложненным формам ВВК относятся рецидивирующие, тяжелого течения и non-albicans-этиологии [18]. Рецидивирующее течение определяется наличием четырех или более эпизодов симптоматического ВВК в год. При тяжелом течении ВВК наблюдается обширная вульварная эритема, отек, экскориации и образование трещин [17]. Для хронического ВВК вследствие длительного течения на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают сухость, атрофичность, лихенификация в области поражения и скучные беловатые выделения из влагалища [19].

■ **Истинный кандидоз:** при клинически выраженной картине вульвагинита во влагалищном микробиоценозе выявляются грибы рода *Candida* в высоком титре (более 10^4 КОЕ/мл) в сочетании с *Lactobacillus* spp. в высоком титре (более 10^6 КОЕ/мл), диагностически значимые титры других условно-патогенных микроорганизмов отсутствуют.

■ **Сочетание ВВК и бактериального вагиноза:** дрожжеподобные грибы в высоком титре обнаруживают на фоне большого количества (более 10^9 КОЕ/мл) анаэробных бактерий и *G. vaginalis* при резком снижении титра или в отсутствии *Lactobacillus* spp.

Патогенез РВВК сложен и до настоящего времени остается недостаточно изученным [20]. Учитывая, что при всех трех клинических формах выделяются практически одни и те же штаммы *C. albicans* и non-albicans, можно предположить, что причиной развития заболевания являются особенности организма хозяина.

С одной стороны, патогенетической основой ВВК является избыточное воспаление [8]. Физиологическое предназначение воспаления заключается в устраниении патогенов и восстановлении повреждений, вызванных вредными стимулами. Однако неэффективный иммунный ответ приводит к постоянному растягивающему клеточно-му стрессу, распространению и увеличению воспалительной реакции. В этих ситуациях воспаление становится патологическим, дефектным, приводя к значительным изменениям функций тканей, с постоянными и системными нарушениями гомеостаза. Эти состояния обычно возникают, когда патоген становится способным уклоняться и подавлять иммунные реакции хозяина, создавая нишу, которая не нарушает его размножение и приводит к непрерывной стимуляции и усилинию воспалительных иммунных реакций.

Стратегии уклонения грибов рода *Candida* от иммунитета разнообразны [21]: ингибирование пироптоза макрофагов; ингибирование образования фаголизосом; предупреждение TLR4-опосредованной стимуляции иммунных реакций путем снижения экспрессии TLR4 на эпителиальных клетках; уклонение от классических и

альтернативных путей системы комплемента; ингибиование продукции IL-12, IL-17 и IFN- γ хозяина; нейтрализация и уклонения от окислительного стресса путем экспрессии супероксиддисмутазы, образования каталазы и вакуоли (грибковой органеллы). Также вид *Candida* обладает способностью защищать свой β -глюкан (лиганд Dectin-1) с помощью своих компонентов клеточной стенки, предотвращая распознавание патогена Dectin-1 опосредованным путем и, таким образом, ингибируя Dectin-1-опосредованные иммунные реакции. Таким образом, стратегии уклонения *Candida* от иммунитета противодействуют эффективной реализации реакций преимущественно неспецифического врожденного звена местного иммунитета влагалища.

С другой стороны, ВВК считается результатом недостаточности локальных иммунных механизмов слизистой влагалища [22]. Роль общего снижения иммунитета в патогенезе РВВК опровергается наблюдением, что в отличие от других видов кандидоза (инвазивного и оро-фарингеального (ОФК)) РВВК является заболеванием иммунокомпетентных и в остальном здоровых женщин [8]. В другом наблюдении РВВК встречался с одинаковой частотой среди иммунокомпетентных женщин и женщин с ослабленным иммунитетом [8]. Кроме того, были обнаружены различия в механизме иммунной защиты от ОФК и ВВК [23]. Исследования *in vitro* обнаружили, что иммунитет против *Candida* не опосредован системной защитой хозяина, и он в основном связан с локальным приобретенным иммунитетом слизистой оболочки [24]. Кроме того, известно, что противокандидозная защита связана с повышенным числом активированных лимфоцитов, в особенности с активацией CD4+-T-клеток, и наличием защитных антител, вырабатываемых В-лимфоцитами против компонентов *Candida* [4].

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ

В связи с выраженной тенденцией к распространению кандидоза особую важность приобретает проблема его лечения. Современная терапия ВВК включает использование местных и системных противогрибковых средств. Значительные трудности возникают при лечении хронических рецидивирующих форм кандидоза [20]. Противогрибковая терапия эффективна при отдельных эпизодах кандидоза, но не предотвращает рецидивов [4]. Фактически поддерживающая терапия эффективным препаратом против *Candida* увеличивает время до рецидива, но не обеспечивает длительного эффекта. Кроме того, существует опасение, что повторное лечение может вызывать лекарственную устойчивость, смещать спектр видов *Candida* и приводить к увеличению частоты non-albicans, резистентных видов [4]. Так, в российском исследовании, охватывающем 2010–2020 гг., отмечается рост резистентности грибов рода *Candida* к антимикотикам [7]: более 25% *C. albicans*-штаммов резистентны к флуконазолу; чувствительность к миконазолу, ранее составлявшая 98,8%, теперь составляет 79,2%. Наблюдается выраженный рост резистентности к итраконазолу: резистентны

более 50% изолятов как *albicans*, так и non-*albicans*. Для снижения риска развития резистентности антимикотиков необходимо рационально и адресно назначать противогрибковую терапию. Антигрибковая терапия не показана при отсутствии симптомов и наличии только *Candida* spp. (носительство) [25]. Кроме того, для выбора правильной тактики лечения необходимо определение вида возбудителя (*albicans* или non-*albicans*) и чувствительности к антимикотикам [26, 27]. В настоящее время разработаны средства и методы, необходимые для точной лабораторной диагностики кандидоза, вызванного практически любым видом *Candida* [28]. Современные экспресс-системы, использующие несколько сахаров, позволяют идентифицировать до нескольких десятков видов кандид. Хотя большинство используемых тест-систем являются простыми одноразовыми наборами для определения в основном только *C. albicans*, что также позволяет очень быстро идентифицировать возбудителя инфекции – причину воспалительного процесса и начать раннюю этиологически обоснованную терапию [25]. Необходимо соблюдать комплаенс в соблюдении схемы лечения. Быстрый стиль жизни крупных городов и современного поколения обусловил рост популярности применения коротких схем с высокоеффективными антимикотиками в современном обществе. Зачастую после исчезновения симптоматики заболевания многие пациентки самостоятельно отменяют назначенные схемы лечения, прерывая полный курс, что может приводить к рецидивам и развитию нечувствительности к антигрибковым препаратам в будущем [29]. В лечении устойчивого к антимикотикам кандидоза существует два подхода. В первом случае при неэффективности лечения проводят повторное подтверждение диагноза с посевом и выделение возбудителя, определение его вида и чувствительности к противогрибковым препаратам. Во втором случае после повторного подтверждения диагноза назначают местную терапию антимикотиками в высоких дозах и длительно [29]. При рецидивировании ВВК следует провести максимальную коррекцию фоновой экстрагенитальной и генитальной патологии, выполнить подбор оптимального медикаментозного лечения [27]. По результатам многочисленных сравнительных исследований остается недоказанной необходимость назначения системных антимикотиков для санации кишечника, продиктованная предположительной ролью кишечника как очага реинфекции. Также спорным остается вопрос о необходимости эмпирического лечения полового партнера или использования зибиотиков для коррекции кишечного дисбактериоза в борьбе с ВВК [30]. Ввиду роста резистентности к противогрибковым препаратам, возросшей актуальности лабораторного типирования возбудителя с определением чувствительности к антимикотику, связанной с вытеснением из ниши возбудителей кандидоза классического патогена, отсутствия противорецидивной эффективности у противогрибковых препаратов, необходимо развивать новые патогенетически обоснованные стратегии терапии РВВК. Исходя из имеющихся данных об одинаковой распространенности РВВК

среди иммунокомпетентных женщин и женщин с ослабленным иммунитетом, коррекция местного иммунитета влагалища является наиболее перспективным вектором эволюции терапевтических подходов.

Недавние исследования подчеркивают важность модулирования компонентов местного иммунитета слизистых оболочек половых органов, как резидентных клеток половых органов, так и локальных антителных ответов. У обезьян, иммунизированных против вируса иммунодефицита обезьян (ВИО) вагинально, вирус-специфичные вагинальные IgA и IgG, но не плазменные IgG коррелировали с защитой против ВИО [31]. В отличие от слизистой оболочки типа I, такой эпителий, как кишечный или маточный, где IgA в изобилии, во влагалище доминируют антиген-специфические антитела IgG [31].

Таким образом, в свете современных представлений о местном иммунитете влагалища и его ключевой роли при РВБК наиболее обоснованным является применение иммуномодулятора, локально корректирующего нарушения врожденного и приобретенного звеньев иммунитета влагалища. Таким препаратом является иммуномодулятор местного действия Гепон.

Гепон – иммуномодулирующий препарат, по химической структуре представляющий собой тетрадекапептид TEKKRRETEREKE, состоящий из последовательности аминокислот: треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат. Молекула Гепона была разработана в Великобритании в 1994 г. ученым Рупертом Холмсом, имеющим докторскую степень в области молекулярной биологии. Название препарата Гепон (Hepon) происходит от аббревиатуры HEP – human ezrin peptid, то есть пептид человеческого белка эзрина. Гепон является гомологом шарнирной области эзрина, соответствующим фрагменту эзрина между положениями 324 и 337. Всего в эзрине 585 аминокислотных остатков. Механизм действия Гепона, вероятно, опосредован его аллостерическим эффектом, который приводит к изменениям конформации и активации эзрина [32]. Эзрин широко представлен в клетках, в частности влагалища [33]. Во влагалище эзрин модулирует вагинальные клеточные взаимодействия, опосредует регуляцию эластичности влагалища, регуляцию микробного и химического трафика, которые определяют pH и микробную среду влагалища. В ряде исследований было отмечено, что применение препарата Гепон способствовало нормализации местной микрофлоры разнообразных биотопов: полости рта [34, 35], кишечника [36, 37], влагалища [38], что соотносится со способностью эзрина регулировать микробный биотоп слизистых оболочек.

Эзрин будучи белком цитоскелета клетки играет важную роль в активации и миграции В- и Т-лимфоцитов [39], а также в таких ключевых биологических процессах, как иммунологический синапсис в Т-лимфоцитах [40].

Гепон улучшает функционирование клеток как врожденного (повышает функциональную активность нейтрофилов, мобилизует и активирует макрофаги, увеличивает содержание натуральных киллеров), так и адаптивного

иммунитета (увеличивает содержание CD4+-лимфоцитов, повышает функциональную активность CD8+-лимфоцитов). Известно, что CD4+-Т-клетки играют особую роль в реакциях адаптивного иммунитета против *Candida* во влагалище [4]. Кроме того, Гепон регулирует факторы врожденного гуморального иммунитета (вызывает продукцию альфа- и бета-интерферонов) и приобретенного гуморального иммунитета (стимулирует продукцию антител к различным антигенам инфекционной природы).

С другой стороны, применение Гепона способствует ограничению выработки провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α). Механизм противовоспалительного действия может объясняться увеличением Т-регуляторных клеток среди CD4+-лимфоцитов под действием Гепона¹. Согласно современным данным, Т-регуляторные клетки (Tregs) играют жизненно важную роль в подавлении чрезмерного воспаления, сопровождающего развитие иммунных реакций. Кроме того, Tregs участвуют в контроле за всеми вариантами адаптивного Th-ответа в периферических лимфоидных органах.

Гепон в составе комбинированной терапии показан для лечения инфекций слизистых оболочек и кожи, вызванных грибами *Candida*, для снижения интенсивности симптомов воспаления (покраснение, отек, зуд, жжение, боль) слизистых оболочек и кожи, сухости слизистых оболочек. Кроме того, препарат показан для предотвращения эпизодов ВВК, который может быть спровоцирован применением антибиотиков. В отличие от противогрибковых средств, применение Гепона не требует определения чувствительности к нему гриба *Candida* [29, 41].

Гепон не применяют у детей до 12 лет. Применение при беременности возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный вред для плода. Гепон не рекомендуется для применения в период грудного вскармливания, а при необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить [3, 42, 43].

Применяют местно, наружно. Перед применением препарат растворяют в воде для инъекций (при наружном применении препарата, то есть для обработки кожи) или в 0,9%-ном растворе натрия хлорида (при местном применении препарата, то есть для обработки слизистых оболочек) [44, 45].

По данным 3 исследований с участием 142 пациентов с хроническим рецидивирующими урогенитальным кандидозом, устойчивым к терапии антимикотиками, через 1–2 дня после начала терапии Гепоном уменьшились или полностью прекращались симптомы воспаления слизистой оболочки влагалища и кожи крайней плоти (краснота, отечность, зуд, болезненность), а через 1 мес. после 3-кратного местного применения раствора Гепон отсутствовали клинические симптомы у 90–93% участников исследований [22, 38, 41]. Через месяц после применения препарата Гепон у 84–93% пациентов по

¹ Чулкина М.М. Механизмы иммуномодулирующего и регенерирующего действия тетрадекапептида TEKKRRETEREKE в модели экспериментального язвенного колита: дис ... на соискание ученой степени канд. биол. наук. М.; 2018. С. 163.

данным микробиологического анализа было зафиксировано отсутствие псевдомицелия кандид. Таким образом, в исследованиях при применении препарата Гепон была показана эффективность элиминации именно патогенной Н-формы кандидоза, подтверждаемой наличием псевдомицелия *Candida*. В исследовании Н.В. Шабашовой и др., проведенном в 2010 г., за весь период наблюдения (1,5 года) у пациенток с РВВК не возникало рецидивов [22]. Кроме того, у пациенток с РВВК Гепон был эффективен в отношении изъязвлений и сухости слизистых оболочек влагалища [38]. По всей вероятности, уменьшение или исчезновение симптомов кандидоза в течение 1–2 дней после начала применения раствора препарата Гепон обусловлено противовоспалительным действием, а снижение риска рецидивов – иммуномодулирующим действием. Сухость влагалища – состояние слизистой оболочки влагалища, при котором снижается способность к нормальному выделению естественного секрета [46]. Слизь, секрецируемая верхним слоем многослойного эпителия влагалища, состоит из муциновых белков, которые могут ингибиривать проникновение вируса, а также содержат секреторные белки, обладающие микробицидной и противовирусной активностью [31]. В патогенезе ВВК снижение продукции слизи как физического фактора приобретенного иммунитета может иметь важное значение. Вероятно, коррекция сухости слизистых оболочек влагалища обусловлена восстановлением эпителия влагалища под действием Гепона. Возможно, в патогенезе вульвовагинального кандидоза до настоящего момента не уделялось должного внимания повреждению эпителиальной выстилки влагалища, опосредованному внедрением гифальной формы *Candida* и токсическим действием кандидализна. А ведь эпителий влагалища является естественным барьером врожденного иммунитета. В клинических

испытаниях была показана высокая эффективность местного применения Гепона для лечения незаживающих эрозий и язв, в том числе при ВВК [22, 38, 47, 48]. Недавнее исследование механизма ранозаживляющего действия продемонстрировало прямое активирующее действие на фибробласти, являющиеся ключевыми участниками регенерации поврежденной ткани. В культурах NIH/3T3-фибробластов *in vitro* Гепон вызывал быструю активацию фибробластов и индуцировал их дифференцировку в миофибробласти, то есть те самые клетки, которые обеспечивают заживление поврежденных тканей².

За 25 лет с момента патентования препарата Гепон в Великобритании было проведено более 80 исследований с участием более 4 700 человек. Во всех исследованиях была отмечена хорошая переносимость препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных позволил оценить обоснованность назначения местного иммуномодулятора в лечении РВВК в свете современных представлений о его иммунопатогенезе. Препарат местного действия Гепон, кроме иммуномодулирующего действия, имеет в своем арсенале противовоспалительную и ранозаживляющую активность, которая комплементарно дополняет стандартную антимикотическую терапию и способствует повышению ее клинической и этиологической эффективности при РВВК.

Поступила / Received 29.07.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2020
Принята в печать / Accepted 03.09.2020

² Чулкина М.М. Механизмы иммуномодулирующего и регенерирующего действия тетрадекапептида TEKKRRETVEREKE в модели экспериментального язвенного колита: дис.... на соискание ученой степени канд. биол. наук. М.; 2018. С. 163.



Список литературы

- Баринова В.В., Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Соколова К.М., Полов Д.Е., Дудурич В.В. Микробиом верхних отделов женской репродуктивной системы. *Акушерство и гинекология*. 2020;(3):12–17. doi: 10.18565/aig.2020.3.12-17.
- Апресян С.В.; Радзинский В.Е. (ред.) *Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 536 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432389.html>.
- Рахматуллина М.Р., Тарасенко Э.Н. Частота выявления грибов рода *Candida* у пациентов с урогенитальным кандидозом и анализ показателей их антимикотической резистентности за десятилетний период (2010–2020). *Акушерство и гинекология*. 2020;(7):159–165. doi: 10.18565/aig.2020.7.159-165.
- De Bernardis F., Arancia S., Sandini S., Graziani S., Norelli S. Studies of Immune Responses in *Candida vaginitis*. *Pathogens*. 2015;4(4):697–707. doi: 10.3390/pathogens4040697.
- Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG*. 2015;122(6):785–794. doi: 10.1111/1471-0528.12994.
- Peters B., Yano J., Noverr M.C., Fidel P.L.Jr. *Candida Vaginitis: When Opportunism Knocks, the Host Responds*. *PLoS Pathog*. 2014;10(4):e1003965. doi: 10.1371/journal.ppat.1003965.
- Vylkova S., Carman A.J., Danhof H.A., Collette J.R., Zhou H., Lorenz M.C. The fungal pathogen *Candida albicans* autoinduces hyphal morphogenesis by raising extracellular pH. *MBio*. 2011;2(3):e00055-1. doi: 10.1128/mBio.00055-11.
- Willems H.M.E., Ahmed S.S., Liu J., Xu Z., Peters B.M. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27. doi: 10.3390/jof6010027.
- Kисина В.И., Забиров К.И., Гущин А.Е. *Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 256 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442104.html>.
- Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л. (ред.) *Дermatovenерология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 896 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457085.html>.
- Дементьев А.С., Дементьева И.Ю., Кочетков С.Ю., Чепанова Е.Ю. *Акушерство и гинекология. Стандарты медицинской помощи*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 992 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970438664.html>.
- Кубанова А.А. *Дermatovenерология: клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 320 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/RML0304V3.html>.
- Zeng X., Zhang Y., Zhang T., Xue Y., Xu H., An R. Risk Factors of Vulvovaginal Candidiasis among Women of Reproductive Age in Xi'an: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9703754. doi: 10.1155/2018/9703754.
- Бутов Ю.С., Потекаев Н.Н. *Дermatovenерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 640 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440780.html>.
- Молочкова Ю.В. *Дermатология. Краткий справочник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 112 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439487.html>.
- Потекаев Н.Н., Акимов В.Г. *Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 456 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970435557.html>.
- Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р., Гомберг М.А., Минкина Г.Н. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из*

- половых путей женщин. Издание 2-е, испр. и доп. Российское общество акушеров-гинекологов. М.; 2019. 57 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/139186089-Klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zabolevaniy-soprovozhdayushchihsyu-patologicheskimi-vydeleyami-iz-polovyh-putey-zhenschin.html>.
18. Arfiputri D.S., Hidayati A.N., Handayani S., Ervianti E. Risk factors of vulvovaginal candidiasis in dermatovenerology outpatients clinic of Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia. *Afr J Infect Dis.* 2018;12(15):90–94. doi: 10.2101/Ajdi.12v15.13.
19. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Курносенко И.В. Дифференцированная коррекция микробиоценоза влагалища у женщин с неспецифическим цервиковагинитом в I триместре беременности. *Акушерство и гинекология.* 2020;(5):139–143. doi: 10.18565/aig.2020.5.139-143.
20. Ткаченко Л.В., Углова Н.Д., Свиридова Н.И. Практические аспекты лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Трудный пациент.* 2007;5(10):25–28. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6194>.
21. Kalia N., Singh J., Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Front Immunol.* 2019;10:2034. doi: 10.3389/fimmu.2019.02034.
22. Шабашова Н.В., Кузьмина Д.А., Фролова Е.В., Симбарская М.Л., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Мирзабалаева А.К. Нарушения местного иммунитета и иммунотерапия гепоном при хроническом воспалении слизистых оболочек разной локализации. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.* 2010;2(4):59–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16532240>.
23. Rosati D., Bruno M., Jaeger M., Ten Oever J., Netea M.G. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms.* 2020;8(2):144. doi: 10.3390/microorganisms8020144.
24. Talaei Z., Sheikhbahaei S., Ostadi V., Ganjalikhani Hakemi M., Meidani M., Naghshineh E., et al. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Could It Be Related to Cell-Mediated Immunity Defect in Response to Candida Antigen? *Int J Fertil Steril.* 2017;11(3):134–141. doi: 10.22074/ijfs.2017.4883.
25. Кульчавина Е.В. Инфекции и секс: туберкулез и другие инфекции уrogenитального тракта как причина сексуальных дисфункций. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 168 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433447.html>.
26. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд. М.; 2019. 56 с. Режим доступа: http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii_ROAG.pdf.
27. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1024 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439760.html>.
28. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Байрамова Г.Р., Бурменская О.В., Довлатханова Э.Р., Донников А.Е. и др. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 384 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434062.html>.
29. Левчук И.П., Соков С.Л., Курчакова А.В., Назаров А.П. Поражения кожи при болезнях внутренних органов: иллюстрированное руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 352 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453797.html>.
30. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Стрельникова Н.В., Воронова Ю.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности персонифицированного подхода в лечении бактериального вагиноза и его сочетания с вульвовагинальным кандидозом. *Акушерство и гинекология.* 2020;(3):198–202. doi: 10.18565/aig.2020.3.198-202.
31. Kumamoto Y., Iwasaki A. Unique features of antiviral immune system of the vaginal mucosa. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(4):411–416. doi: 10.1016/j.coi.2012.05.006A.
32. Holms R.D., Bessler W.G., Konopleva M.V., Ataullakhanov R.I. Review of Russian ezrin peptide treatment of acute viral respiratory disease and virus induced pneumonia; a potential treatment for covid-19. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.10214.57925.
33. Fadiel A., Lee H.H., Demir N., Richman S., Iwasaki A., Connell K., Naftolin F. Ezrin is a key element in the human vagina. *Maturitas.* 2008;60(1):31–41. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.03.007.
34. Шабанова Н.В., Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Оришак Е.А. Candida spp. и микробиоценоз полости рта у детей с декомпенсированной формой карIESа. *Проблемы медицинской микиологии.* 2011;(1):23–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/candida-spp-i-mikrobotsenoz-polosti-rta-u-detej-s-dekompensirovannoy-formoy-kariesa>.
35. Беленова И.А., Бондарева Е.С. Повышение эффективности комплексного лечения хронического катарального гингивита в детском возрасте путем применения местных иммунокорректоров. *Вестник новых медицинских технологий.* 2013;(1). Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4406.pdf>.
36. Новокшонов А.А., Соколова Н.В., Галеева Е.В., Курбанова Г.М., Портных О.Ю., Учайкин В.Ф. Иммунотерапия при острых кишечных инфекциях у детей. Опыт использования нового иммуномодулятора «Гепон». *Детские инфекции.* 2003;(1):32–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11775558>.
37. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И. Активатор местного иммунитета Гепон в комплексной терапии дисбиотических нарушений кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтэргология.* 2003;(3):66–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17741971>.
38. Тищенко А.Л. Новый подход к лечению рецидивирующего урогенитального кандидоза. *Гинекология.* 2001;3(6):210–212. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/01_06/210.shtml.
39. Pore D., Gupta N. The ezrin-radixin-moesin family of proteins in the regulation of B-cell immune response. *Crit Rev Immunol.* 2015;35(1):15–31. Available at: 10.1615/critrevimmunol.2015012327.
40. Yin L.-M., Duan T.-T., Ulloa L., Yang Y.-Q. Ezrin Orchestrates Signal Transduction in Airway Cells. In: Nilius B., de Tombe P., Gudermann T., Jahn R., Lill R., Petersen O. (eds.) *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* Springer, Cham; 2017. Vol. 174. doi: 10.1007/978-3-319-78774-9.
41. Хайтов Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е. (ред.). *Иммунотерапия. Руководство для врачей.* 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 768 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453728.html>.
42. 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. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
43. Табеева Г.И., Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Припутневич Т.В. Современные представления о микробиоте в гинекологии. *Акушерство и гинекология.* 2020;(2):38–44. doi: 10.18565/aig.2020.2.38-44.
44. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Громова О.А. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций. *Акушерство и гинекология.* 2020;(4):214–222. doi: 10.18565/aig.2020.4.214-222.
45. Рахматуллина М.Р., Малова И.О., Соколовский Е.В., Серов В.Н., Аполихина И.А., Мелкумян А.Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с урогенитальным кандидозом. *Акушерство и гинекология.* 2016; (4 приложение):52–56. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-vedeniu-bolnyh-urogenitalnym-kandidozom.html>.
46. Стеньяева Н.Н., Красный А.М., Григорьев В.Ю. Сухость влагалища: молекулярно-биологические и сексологические аспекты. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2017;(4):26–33. Режим доступа: https://umedpr.ru/articles/sukhost_vlagalishcha_molekularnobiologicheskie_i_seksologicheskie_aspektty.html.
47. Дудченко М.А., Лысенко Б.Ф., Челишвили А.Л., Катлинский А.В., Атауллаханов Р.Р. Комплексное лечение трофических язв. *Лечащий врач.* 2002;(10):72–75. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2002/10/4529770>.
48. Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений. *Лечащий врач.* 2003;(5):78–79. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/05/4530365>.

References

- Barinova V.V., Kuznetsova N.B., Bushtyreva I.O., Sokolova K.M., Polev D.E., Dudurich V.V. The microbiome of the upper female reproductive tract. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(3):12–17. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.3.12-17.
- Apresyan S.V.; Radzinskaya V.E. (ed.) *Pregnancy and birth in extragenital diseases.* 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 536 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432389.html>.
- Rakhmatulina M.R., Tarasenko E.N. The detection rate of fungi of the Candida genus in patients with urogenital candidiasis and an analysis of the indicators of their antimycotic resistance over a ten-year period (2010–2020). *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(7):159–165. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.7.159-165.
- De Bernardis F., Arancia S., Sandini S., Graziani S., Norelli S. Studies of Immune Responses in Candida vaginitis. *Pathogens.* 2015;4(4):697–707. doi: 10.3390/pathogens4040697.
- Cassone A. Vulvovaginal Candida albicans infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG.* 2015;122(6):785–794. doi: 10.1111/1471-0528.12994.
- Peters B.M., Yano J., Noverr M.C., Fidel P.L.Jr. Candida Vaginitis: When Opportunism Knocks, the Host Responds. *PLoS Pathog.* 2014;10(4):e1003965. doi: 10.1371/journal.ppat.1003965.
- Vylkova S., Carman A.J., Danhof H.A., Collette J.R., Zhou H., Lorenz M.C. The fungal pathogen Candida albicans autoinduces hyphal morphogenesis by raising extracellular pH. *MBio.* 2011;2(3):e00055-1. doi: 10.1128/mBio.00055-11.

8. Willems H.M.E., Ahmed S.S., Liu J., Xu Z., Peters B.M. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27. doi: 10.3390/jof6010027.
9. Kisina V.I., Zabirov K.I., Gushchin A.E. *Management of patients with sexually transmitted infections*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 256 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442104.html>.
10. Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. *Dermatovenereology. National guidance. Short edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 896 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457085.html>.
11. Dementev A.S., Dementeva I.Yu., Kochetkov S.Yu., Chepanova E.Yu. *Obstetrics and gynecology. Medical care standards*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 992 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970438664.html>.
12. Kubanova A.A. *Dermatovenereology: clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 320 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/RML0304V3.html>.
13. Zeng X., Zhang Y., Zhang T., Xue Y., Xu H., An R. Risk Factors of Vulvovaginal Candidiasis among Women of Reproductive Age in Xian: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9703754. doi: 10.1155/2018/9703754.
14. Butov Yu.S., Poteakaev N.N. *Dermatovenereology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 640 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440780.html>.
15. Molochkova Yu.V. *Dermatology. Quick reference book*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 112 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439487.html>.
16. Poteakaev N.N., Akimov V.G. *Differential diagnosis and treatment of skin diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 456 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970435557.html>.
17. Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A., Bayramova G.R., Gomberg M.A., Minkina G.N. et al. *Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge in women*. 2nd ed. revised and enlarged. Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists. Moscow; 2019. 57 p. (In Russ.) Available at: <https://doc-player.ru/139186089-Klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniya-zabolevaniy-soprovozhdayushchih-sya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovoyh-putey-zhenshchin.html>.
18. Arfiputri H., Hidayati A.N., Handayani S., Ervianti E. Risk factors of vulvovaginal candidiasis in dermatovenerology outpatients clinic of Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia. *Afr J Infect Dis*. 2018;12(1S):90–94. doi: 10.2101/Ajid.12v1S.13.
19. Dogushina V.F., Shishkova Yu.S., Grafova E.D., Kurnosenko I.V. Differentiated correction of vaginal microbiocenosis in women with nonspecific cervicovaginitis in the first trimester of pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologija = Obstetrics and Gynecology*. 2020;5(1):139–143. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.5.139-143.
20. Tkachenko L.V., Uglova N.D., Sviridova N.I. Practical aspects of the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Trudnyy patient = Difficult Patient*. 2007;5(10):25–28. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6194>.
21. Kalia N., Singh J., Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Front Immunol*. 2019;10:2034. doi: 10.3389/fimmu.2019.02034.
22. Shabashova N.V., Kuz'mina D.A., Frolova E.V., Simbarskaya M.L., Uchevskaya A.E., Filippova L.V., Mirzabalaeva A.K. Disorders of local immunity and gepon's immunotherapy at the chronic inflammation of mucosa different localisation. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii postdiplomnogo obrazovaniya = Bulletin of St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies*. 2010;2(4):59–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16532240>.
23. Rosati D., Bruno M., Jaeger M., Ten Oever J., Netea M.G. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms*. 2020;8(144). doi: 10.3390/microorganisms8020144.
24. Talaei Z., Sheikhbahaei S., Ostadi V., Ganjalikhani Hakemi M., Meidani M., Naghshineh E., et al. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Could It Be Related to Cell-Mediated Immunity Defect in Response to Candida Antigen? *Int J Fertil Steril*. 2017;11(3):134–141. doi: 10.22074/ijfs.2017.4883.
25. Kulchavanya E.V. *Infection and sex: tuberculosis and other infections of the urogenital tract as a cause of sexual dysfunctions*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 168 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433447.html>.
26. Prilepskaya V.N., Kira E.F. *Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge in women*. 2th ed. Moscow; 2019. 56 p. (In Russ.) Available at: http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii_ROAG.pdf.
27. Serov V.N., Suhikh G.T. *Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439760.html>.
28. Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Bayramova G.R., Burmenskaya O.V., Dovletkhanova E.R., Donnikov A.E. *Diseases of the cervix and genital infections*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 384 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434062.html>.
29. Levchuk I.P., Sokov S.L., Kurochka A.V., Nazarov A.P. *Skin lesions in diseases of internal organs: Illustrated guide for doctors*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 352 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453797.html>.
30. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Strelnikova N.V., Voronova Yu.V. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of a personified approach to treating bacterial vaginosis and its concurrence with vulvovaginal candidiasis. *Akusherstvo i Ginekologija = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(3):198–202. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.3.198-202.
31. Kumamoto Y., Iwasaki A. Unique features of antiviral immune system of the vaginal mucosa. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):411–416. doi: 10.1016/j.coi.2012.05.006A.
32. Holmes R.D., Bessler W.G., Konopleva M.V., Ataullakhhanov R.I. Review of Russian ezrin peptide treatment of acute viral respiratory disease and virus induced pneumonia; a potential treatment for covid-19. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.10214.57925.
33. Fadiel A., Lee H.H., Demir N., Richman S., Iwasaki A., Connell K., Naftolin F. Ezrin is a key element in the human vagina. *Maturitas*. 2008;60(1):31–41. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.03.007.
34. Kuzmin D.A., Novikova V.P., Shabashova N.V., Orishak E.A. *Candida spp. And microbocenosis of oral cavity in children with caries decompensation. Problemy meditsinskoy mikologii = Problems of Medical Mycology*. 2011;(1):23–27. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/candida-spp-i-mikrobotsenoz-polosti-rta-u-detey-s-dekompensirovannoy-formoy-kariesa>.
35. Belenova I.A., Bondareva E.S. Improving efficacy of combination therapy of chronic catarrhal gingivitis in children using local immunocorrectors. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies*. 2013;(1). (In Russ.) Available at: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4406.pdf>.
36. Novokshonov A.A., Sokolova N.V., Galeeva E.V., Kurbanova G.M., Portnykh O.Yu., Uchaykin V.F. Immunotherapy for acute intestinal infections in children. Experience of using a new immunomodulator Hepon. *Detskie Infektsii = Children Infections*. 2003;(1):32–36. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11775558>.
37. Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Ataullakhhanov R.I. The promoter of local immunity heponum in the complex therapy of dysbiotic bowels disorders. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2003;(3):66–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17741971>.
38. Tishchenko A.L. A new approach to the treatment of recurrent urogenital candidiasis. *Ginekologiya = Gynecology*. 2001;3(6):210–212. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/01_06/210.shtml.
39. Pore D., Gupta N. The ezrin-radixin-moesin family of proteins in the regulation of B-cell immune response. *Crit Rev Immunol*. 2015;35(1):15–31. Available at: 10.1615/critrevimmunol.2015012327.
40. Yin L.-M., Duan T.-T., Ulloa L., Yang Y.-Q. Ezrin Orchestrates Signal Transduction in Airway Cells. In: Nilius B., de Tombe P., Gudermann T., Jahn R., Lill R., Petersen O. (eds.) *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. Springer, Cham; 2017. Vol. 174. doi: 10.1007/978-3-319-78774-9.
41. Khaivor R.M., Ataullakhhanov R.I., Shulzenko A.E. (eds.) *Immunotherapy. A guide for doctors*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 768 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453728.html>.
42. Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E. *Guidance for obstetrics and gynaecology outpatient care*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1136 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
43. Tabeeva G.I., Dumanovskaya M.R., Chernukha G.E., Priputnevich T.V. Current views on microbiota in gynecology. *Akusherstvo i Ginekologija = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(2):38–44. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.2.38-44.
44. Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Baranov I.I., Tapiskaya N.I., Savicheva A.M., Gromova O.A. The efficacy and safety of a combination of tinidazole and

- thioconazole in the treatment of vaginal infections. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(4):214–222. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.4.214-222.
45. Rakhamatulina M.R., Malova I.O., Sokolovskiy E.V., Serov V.N., Apolikhina I.A., Melkumyan A.G. et al. Federal clinical guidelines for the management of urogenital candidiasis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4S):52–56. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-vedeniu-bolnyh-urogenitalnym-kandidozom.html>.
 46. Stenyaeva N.N., Krasny A.M., Grigoryev V.Yu. Vaginal Dryness: Molecular Biological and Sexological Aspects. *Effektivnaya farmakoterapiya*.
 47. Dudchenko M.A., Lysenko B.F., Chelishvili A.L., Katlinskiy A.V., Ataullkhanov R.R. Complex treatment of trophic ulcers. *Lechaschi vrach = Attending Doctor*. 2002;(10):72–75. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2002/10/4529770>.
 48. Bardychev M.S. Treatment of local radiation injuries. *Lechaschi vrach = Attending Doctor*. 2003;(5):78–79. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/05/4530365>.

Информация об авторе:

Куликов Илья Александрович, к.м.н., 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; врач акушер-гинеколог, 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 ginkulikov@yandex.ru

Information about the author:

Ilia A. Kulikov, Cand. of Sci. (Med.), Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Obstetrician-gynecologist, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail ginkulikov@yandex.ru

Материнские факторы риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО

Е.Б. Рудакова[✉],

e-mail: doctor_rudakova@mail.ru

Т.В. Стрижова

Е.А. Федорова

И.В. Бесман

Л.Ю. Замаховская

О.А. Шаган

Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12

Резюме

Введение. Неудачи и дефекты имплантации после ЭКО во многом определяются материнскими факторами, которые считаются достаточно управляемыми. Общая эффективность ЭКО, благодаря накоплению коллективного опыта и внедрению результатов передовых исследований в практику, неуклонно растет, но говорить о полной победе над инфильтрильностью пока слишком рано. До настоящего времени четко не определена врачебная тактика при выявлении наиболее значимых из них у пациенток, имеющих неудачи и дефекты имплантации в предыдущих программах ЭКО.

Цель исследования. Обобщить данные литературы и результаты многолетних собственных исследований для определения врачебной тактики у пациенток с неудачами и дефектами имплантации в предыдущих программах ЭКО при выявлении значимых материнских факторов риска

Материал и методы. Проведен анализ и обобщение данных 80 источников литературы с акцентом на работы отечественных авторов, включая публикации по результатам собственных исследований.

Результаты. Выявлены наиболее значимые материнские факторы риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО: хронический эндометрит и тромбофилии. Определен алгоритм прегравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом и с предыдущими неудачами и дефектами имплантации после ЭКО, включающий применение антибактериальной, противовирусной, противовоспалительной, иммуномодулирующей и физиотерапии. Показана необходимость назначения низкомолекулярных гепаринов у пациенток с тромбофилией с момента установления беременности после ЭКО.

Заключение. Проведение прегравидарной (предпрограммной) подготовки у пациенток с хроническим эндометритом и назначение низкомолекулярных гепаринов с ранних сроков беременности у пациенток с тромбофилией позволяет увеличить процент женщин, получивших беременность после ЭКО и преодолевших эмбрионический порог.

Ключевые слова: ЭКО, неудачи и дефекты имплантации, ранние эмбрионические и эмбрионические потери, материнские факторы риска, хронический эндометрит, тромбофилии

Для цитирования: Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Федорова Е.А., Бесман И.В., Замаховская Л.Ю., Шаган О.А. Материнские факторы риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО. *Медицинский совет*. 2020;(13):166–178. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-166-178.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The maternal factors of failures and defects of implantation after IVF

Elena B. Rudakova[✉],

e-mail: doctor_rudakova@mail.ru

Tatiana V. Strizhova

Elena A. Fedorova

Irina V. Besman

Lubov Yu. Zamakhovskaya

Oksana A. Shagan

Moscow Regional Perinatal Center; 12, Enthusiasts Shosse, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia

Abstract

Introduction. Failures and defects of implantation after IVF are to high extent determined by maternal factors, which are manageable. However, until now, medical tactics have not been clearly defined in identifying the most significant of them among patients who have failures and defects in implantation in previous IVF programs.

Objective. To summarize research literature and results of many years of our own research to determine medical tactics in patients with failures and defects in implantation in previous IVF programs when identifying significant maternal risk factors.

Material and methods. The analysis and collation of data have been performed on the basis of 80 literature sources with a focus on the papers of domestic authors, including publications with regard to their own study results.

Results. The most significant maternal risk factors for failures and defects of implantation after IVF were identified: chronic endomyometritis and thrombophilia. The pregravid preparation algorithm has been determined in patients with chronic endometritis and with previous failures and defects in implantation after IVF, including the use of antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, immunomodulating and physiotherapy. We show the necessity for the prescription of low molecular weight heparins in patients with thrombophilia since the establishment of pregnancy after IVF has been shown.

Conclusion. Carrying out pregravid preparation in patients with chronic endometritis and prescribing low molecular weight heparins from early pregnancy in patients with thrombophilia can increase the percentage of women who have become pregnant after IVF and have passed the embryonic threshold.

Keywords: IVF, failure and defects of implantation, early embryonic and embryonic losses, risk factors, chronic endomyometritis, thrombophilia

For citation: Rudakova E.B., Strizhova T.V., Fedorova E., Besman I.V., Zamakhovskaya L.Yu., Shagan O.A. The maternal factors of failures and defects of implantation after IVF. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):166–178. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-166-178.

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

ВВЕДЕНИЕ

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в широкую медицинскую практику и высокий уровень квалификации специалистов во всем мире привели не только к увеличению числа циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но и к повышению их эффективности до 40–45% и частоты родов живым плодом до 33,3% [1]. Общая эффективность ЭКО, благодаря накоплению коллективного опыта и внедрению результатов передовых исследований в практику, неуклонно растет, но говорить о полной победе над инфертальностью пока слишком рано. На сегодняшний день хорошо известно, что фактором, ограничивающим повышение эффективности программ ЭКО, являются неудачи и дефекты имплантации¹ [2, с. 479–485; 3–6]. Однако до сих пор четко не определена эффективная врачебная тактика, позволяющая предотвращать неудачи и неполноценную гестацию при индуцировании беременности в программах ЭКО.

Неудачи имплантации обуславливают отсутствие беременности или ранние эмбрионические потери (биохимические беременности) после программы ЭКО. Дефекты имплантации определяют эмбрионические потери (потери с момента визуализации плодного яйца с сердцебиением до окончания эмбрионального периода, т.е. до 10 нед.) или первичную плацентарную недостаточность с последующими возможными акушерскими осложнениями².

В нашей стране, как и во всем мире, ЭКО из уникальной превратилось почти в рутинную технологию, оплачиваемую в нарастающем из года в год объеме за счет средств ОМС. Поэтому понятно, что показатель живорождений на начатый цикл ЭКО, оплаченный из средств ОМС (показатель “take home baby”), становится принципиальным. Некоторый рост эффективности программ ЭКО, отмечаемый в последнее десятилетие, нивелируется из-за того, что те, кто получили беременность, более чем в 50% случаев сталкиваются с проблемой ее потери чаще всего в 1-м триместре [7–9]. Об этом наглядно свидетельствуют и цифры отчетов центров и отделений ВРТ в нашей стране.

По данным регистра РАРЧ 2017 г. [10]:

- Проведено 139 779 циклов ЭКО и ЭКО/ИКСИ (ЭКО с интраплазматической инъекцией сперматозоидов), а также 35 628 криопереносов.
- Общая эффективность на цикл составила:
 - ЭКО – 33,9% и ЭКО/ИКСИ – 31,2%, получено 41 960 беременностей,
 - криопереносов – 39,6%, получено 14 108 беременностей.
- Всего беременностей после ВРТ получено 56 068.
- Общее количество родов после ВРТ составило 26 329.

Эти данные, с одной стороны, свидетельствуют об определенных успехах нашей репродуктивной медицины, а с

другой – показывают, что необходимо серьезно работать над преодолением неудач и дефектов имплантации, которые могут быть связаны с материнскими и/или эмбриональными факторами [11–17]. Если говорить об эмбриональных факторах, то даже при проведении преимплантационного генетического тестирования (ПГТ), которое позволяет производить перенос эуплоидных эмбрионов, не удается добиться максимально высокого показателя частоты наступления беременности (ЧНБ), что может свидетельствовать о нарушении процесса имплантации, не связанного с эмбрионом [18, 19].

На основании вышесказанного целью исследования явилось обобщение и анализ ряда данных литературы, а также собственных исследований для определения врачебной тактики по преодолению неудач и дефектов имплантации, не связанных с эмбриональными факторами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ и обобщение данных 80 источников литературы с акцентом на работы отечественных авторов, включая публикации по результатам собственных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании, опубликованном в 2016 г., установлено, что в структуре потерь беременности после ЭКО ранние эмбрионические потери составляют 53,2%, эмбрионические потери – 46,3%, на плодовые потери в 1-м триместре беременности (в 10–12 нед.) приходится 0,5% [20]. С использованием статистических методов при определении силы влияния различных факторов на ранние эмбрионические и эмбрионические потери после ЭКО выделены наиболее значимые факторы.

У пациенток с ранними эмбрионическими потерями при переносе эмбрионов хорошего качества наибольшее статистически значимое влияние на исход ЭКО оказали:

- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($rk = 0,74, p = 0,005$),
- нарушение рецепторного статуса эндометрия, подтвержденное иммуногистохимическим исследованием ($rk = 0,71, p = 0,005$),
- количество полученных ооцитов, равное или менее 7 ($rk = 0,42; p = 0,005$).

Для пациенток, имеющих эмбрионические потери при переносе эмбрионов хорошего качества, наиболее значимыми оказались:

- врожденные тромбофилии ($rk = 0,78; p = 0,00$),
- приобретенные тромбофилии ($rk = 0,32; p = 0,003$),
- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически ($rk = 0,64; p = 0,003$),
- нарушение кровообращения в малом тазу по данным допплерометрии сосудов матки ($rk = 0,64; p = 0,033$).

В работах, опубликованных нами с 2008 по 2019 г., детализированы результаты обследования эндометрия и системы гемостаза пациенток с ранними эмбрионическими и эмбрионическими потерями после ЭКО [9, 12, 20–24].

¹ Стрельченко М.Б. Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки: автореф. дис ... д-ра мед. наук: 14.00.01. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21228487>.

² American Heritage Dictionary, editor. The American heritage medical dictionary. Houghton Mifflin Harcourt: 2007. Available at: <https://www.worldcat.org/titleamerican-heritage-medical-dictionary/oclc/496978219?referer=di&ht=edition>.

По нашим данным, хронический эндометрит (ХЭ) у пациенток с потерями беременности после ЭКО выявляется в 66,7% случаев, при этом определено, что вероятность получить беременность после программ ЭКО у пациенток с внутриматочной патологией в 1,4 раза ниже по сравнению с пациентками, не имеющими эту патологию [23, 24]. Микробный пейзаж полости матки у пациенток, имеющих в анамнезе несостоявшуюся беременность в программе ЭКО с переносом эмбрионов (ПЭ) на фоне хронического эндометрита, преимущественно представлен ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов и вирусов. При этом бактериальная обсемененность в группе пациенток, имеющих в анамнезе несостоявшуюся беременность в программе ЭКО с ПЭ, и в группе сравнения составляет, соответственно, 5,6 и 1,5% в цервикальном канале ($p = 0,091$), тогда как в полости матки – 48,6 и 16,4% ($p < 0,001$), что является статистически значимым.

При имmunогистохимическом исследовании эндометрия у 85,7% пациенток с ХЭ было отмечено изменение экспрессии рецепторов E2 (эстрadiола) и P (прогестерона) в секреторную фазу (в первую очередь резкое снижение экспрессии рецепторов P). По данным допплерометрии сосудов матки кровоток страдал у 57,1% пациенток [20, 24].

Все эти изменения, безусловно, приводят к формированию неполноценного окна имплантации и/или его сдвигу во времени, что и обуславливает либо неудачу программы ЭКО, либо потерю полученной беременности.

При обследовании пациенток с потерями беременности после ЭКО в анамнезе на наличие приобретенной и наследственной тромбофилии было выявлено присутствие той или иной ее формы, а также их сочетаний у 91%: у 24% обнаруживалась циркуляция ВА и АФА (антифосфолипидных антител), у 38% выявлялись гомо- и гетерозиготные мутации генов MTHFR, PAI-1, протромбина, FV Leiden; у 29% пациенток наблюдалось сочетание мутаций по генам наследственных форм тромбофилий. У 90% пациенток с тромбофилиями наблюдалась активация внутрисосудистого свертывания, умеренная тромбинемия с повышением концентрации РФМК выше пороговых значений; у 52% – наличие внутрисосудистого фибринолиза, у 62% – гиперагрегация спонтанная и с индукторами во всех разведениях [12, 20–22].

Таким образом, хронический эндометрит и тромбофилии оказались ведущими нарушениями, ассоциированными с неудачами и дефектами имплантации, не относящимися к эмбриональным факторам.

Почему же именно хронический эндометрит и тромбофилии? Ответ нужно искать в механизмах имплантации.

Имплантация – критический период беременности

Имплантация представляет собой сложный процесс взаимодействия эмбриона и эндометрия, своеобразный энзиматический обмен, при котором эмбрион разрушает клетки эндометрия и погружается в образовавшуюся полость. Процесс имплантации характеризуется высвобождением большого количества эндометриальных цитокинов, простагландинов и лейкоцитов. Градиент хемоки-

нов и цитокинов практически выступает в роли ориентира для бластоциты в ее взаимодействии с эндометрием. Высокие уровни цитокинов, таких как IL-6, IL-8, LIF, необходимы для нормального развития трофобласта, а затем хориона и плаценты. Инвазия клеток трофобласта регулируется уровнем металлопротеиназ, снижение уровня некоторых из них является одним из факторов нарушения формирования плодного яйца [25].

Важно, чтобы эмбрион в стадии бластоциты на этапе выупления начал имплантироваться в т. н. окно имплантации, которое характеризуется секреторным превращением эндометрия, богатой его васкуляризацией, усиленной секрецией маточных желез, максимальным развитием выростов эндометриальных клеток (пиноподий), определенной активностью клеток адгезии и другими параметрами, связанными с рецептивностью (восприимчивостью) эндометрия. Уровень рецептивности эндометрия в настоящее время можно определить, и делают это различными методами [4, 26–28]. Децидуализация эндометрия совпадает с «окном имплантации» и является прогестеронзависимым иммунообусловленным процессом. Прогестерон обладает мощным иммуномодулирующим действием, проявляя его через белок прогестерон-индированный блокирующий фактор (ПИБФ), который вырабатывается под действием прогестерона иммунокомпетентными клетками Т-супрессорами (СД8+), и при достаточном количестве активирует иммунный ответ материнского организма на внедрение эмбриона через систему Т-хеллеров II типа (ThII) с выработкой регуляторных цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10), что способствует поддержанию и развитию беременности. Параллельнорабатываются а2-микроглобулин fertильности – маркер секреторной трансформации эндометрия, различные ростовые факторы, а также играющий важную роль в подготовке эндометрия гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста [26, 29, 30]. Воздействие любых внешних или внутренних повреждающих факторов может нарушить этот сложный многоэтапный процесс и привести к неудаче или дефекту имплантации.

Изменения в эндометрии с точки зрения имплантации при хроническом воспалении

Воспалительный процесс приводит к развитию ремоделирования тканей матки за счет количественного дисбаланса, необходимого для нормального функционирования эндометрия медиаторов и факторов роста. Важным является состояние иммунодефицита, при котором значительные изменения претерпевает состояние гуморального и клеточного иммунитета, отмечаются дефекты рецепторного аппарата, которыми можно объяснить нарушение процессов пролиферации функционального слоя эндометрия, неполноценность и асинхронию секреторной трансформации эндометрия, что нарушает формирование пиноподий (эндометриальных выростов), «окна имплантации» и тем самым сам процесс имплантации [25, 26, 31–33]. Большие проблемы для имплантации создает хронический эндометрит с формированием тонкого эндометрия [16, 25].

Наличие ауто- и аллоиммунных процессов усугубляет ситуацию, изменяя предимплантационную характеристику как плодного яйца, так и эндометрия. Во всех случаях отсутствия или неполноты имплантации с дальнейшей потерей беременности включаются механизмы извращения реакций клеточного иммунитета, идет реакция с активацией Т-хелперов 1-го типа, которые ассоциированы с активацией провоспалительных цитокинов. Избыточное количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ, ИФН) ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку и в конечном итоге выкидыши в 1-м триместре. При сохранении беременности в дальнейшем часто формируется первичная плацентарная недостаточность [29].

Имплантация и система гемостаза

На начальных этапах имплантации эмбрион синтезирует t-PA и u-PA, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса. Их синтез ингибитируется ХГ. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы «котодвигаются», и при этом исключается контакт с материнской кровью. Эта фаза имплантации носит название аваскулярной и является наиболее уязвимой фазой имплантации: часто такие факторы, как вирусы, токсины, АТ (антитела), могут непосредственно влиять на полноценность имплантации [34]. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит активация противотромботических механизмов и снижение противотромботической защиты. Эти механизмы регуляции предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта в кровеносные сосуды матки в гемотрофную fazу имплантации, где происходит прямой контакт клеток трофобласта с материнской кровью. На этом самом начальном этапе имплантации важна полноценность системы гемостаза [35–38].

Система гемостаза, беременность, ЭКО

Беременность превращает систему гемостаза в состояние гиперкоагуляции, которое нарастает на протяжении всей беременности и максимально – вокруг срока родов. Эти изменения в системе гемостаза могут действовать как физиологическая «сетка безопасности» для перипартального периода, но может предрасполагать как мать, так и плод к осложнениям во время беременности [39–42].

Беременность рассматривается как своеобразный «гестационный экзамен» организма на тромбофилическое состояние [38]. Сейчас можно добавить, что беременность, полученная после ЭКО, – это двойной экзамен. В литературе приводятся сведения о типичных изменениях в системе гемостаза при проведении ЭКО. В частности, показано, что при гормональной стимуляции яичников увеличивается содержание фактора фон Виллебранда, факторов V и VIII, фибриногена, усиливается АРС-резистентность на фоне снижения активности основных физиологических антикоагулянтов – антитромбина, протеинов C и S [43, 44]. В целом успех беременности (самостоятельно возникшей или после ЭКО) во многом зависит от адекватной имплантации, трансформации спиральных

arterий (в результате инвазии трофобласта) и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе «мать – плацента – плод», которые нарушаются при наличии тромботических расстройств. Ведущими причинами тромботических расстройств являются наследственная и приобретенная тромбофилии [34].

Тромбофилии, ЭКО, беременность

Тромбофилии могут быть причиной привычного выкидыша и других осложнений беременности, таких как пре-эклампсия, задержка роста плода (ЗРП) и мертворождение, хотя и не все исследователи разделяют эту точку зрения в отношении наследственных тромбофилий [36, 38, 45, 46]. Возможным механизмом развития осложнений беременности при наличии тромбофилии является тромбоз сосудов плаценты, эндотелиопатия и воспаление, которые могут вызвать нарушение кровоснабжения и функции плаценты [38, 46]. По аналогичному пути может нарушаться ранняя имплантация эмбриона и плацентация в программах ВРТ. Ряд исследований подтверждает влияние тромбофилии на исход программ ВРТ [47, 48], тогда как в других исследованиях данная взаимосвязь не была доказана [49–51]. Есть данные о влиянии тромбопрофилактики на повышение числа наступивших беременностей у пациенток с повторными неудачами программ ВРТ в анамнезе [47, 48, 52–54]. Дебаты по поводу роли тромбофилии на исходы программ ВРТ продолжаются [55].

При тромбофилиях в период имплантации происходит сбой в многоступенчатом процессе эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-параакринной регуляцией, в результате которого беременность не наступает [36]. В условиях наличия гипофibrинолиза, вызванного тромбофилией, при имплантации происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования. В такой ситуации синтезируемых бластоцитстой протеаз становятся относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Если при этом имеет место и циркуляция антифосфолипидных антител (АФА), то это усугубляет ситуацию еще и тем, что сами антитела могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца – как заряд, так и конфигурацию [35, 36].

В основе приобретенной тромбофилии лежит АФС (антифосфолипидный синдром), лабораторными критериями которого являются наличие высокого уровня АТ к фосфолипидам (АФА), и прежде всего к В2-гликопротеину, наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) и высокого содержания АТ к кардиолипину (уровень выше референсных значений, измеренный дважды с интервалом 12 нед.). Известно, что нарушение имплантации при приобретенных тромбофилиях обеспечивают следующие процессы [34–38]:

- наличие высокого уровня АФА блокирует процесс клеточной адгезии,
- АФА стимулируют экспрессию прямой протромбиназы в сосудах маточно-плацентарного бассейна, что ведет к тромбозам,

■ высокий уровень АТ к кардиолипину приводит к тромбофтическим нарушениям, и плод погибает за счет тромбозов, инфарктов плаценты, ее отслойки и развития плацентарной недостаточности.

Особый интерес вызывают т. н. некритериальные АФА (к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину и аннексину V), нередко связанные с персистирующей в организме инфекцией [35]. Выявлено, что они оказывают негативное влияние на частоту наступления беременности в программах ЭКО.

Встречаемость персистенции повышенного уровня некритериальных антифосфолипидных антител (уровень выше референсных значений, измеренный дважды с интервалом 12 нед.) является достаточно высокой и составляет 18,5%. Персистенция повышенного уровня антифосфолипидных антител снижает шансы наступления беременности в 4,3 раза (95% ДИ = 1,04; 20,2) [17].

Что касается врожденных тромбофилий, то наши данные подтверждают информацию из литературных источников, что особое негативное влияние на процессы имплантации, в т. ч. и после ЭКО, имеют Лейденовская мутация, мутации генов протромбина, фибриногена, PAI-1, дефицит АТ111, протеина С и S [12, 20, 21, 34–37, 43, 44].

В настоящее время четко не определена и не обозначена в каких-либо методических рекомендациях врачебная тактика у пациенток с неудачами и эмбрионическими потерями после ЭКО со значимыми факторами риска подобных осложнений (ХЭ и тромбофилии). Проводимые нами в течение последних 10 лет клинические исследования по влиянию подготовительного лечения перед программой ЭКО и особенностей ведения беременности после ЭКО при хроническом эндометрите и тромбофилиях показали эффективность проводимых мероприятий и их необходимость [12, 20–22, 24]. Современные требования к проведению лечебных мероприятий – это прежде всего следование клиническим протоколам и методическим рекомендациям. При разработке алгоритма врачебных действий до 2014 г. нами были использованы действующие на тот момент клинические рекомендации по лечению гинекологических заболеваний и профилактике акушерских осложнений [34, 36, 56]. С 2014 г. в алгоритм врачебных действий были внесены изменения в соответствии с вновь вышедшиими клиническими рекомендациями³ [57, 58]. С учетом перечисленных регламентирующих документов были разработаны программы подготовки перед ЭКО и ведения ранних сроков беременности у пациенток с хроническим эндометритом и тромбофилией, имеющих неудачи и потери беременности после ЭКО в анамнезе, также была проведена оценка эффективности их применения.

Программа профилактики неудач (ранних эмбрионических потерь) и дефектов имплантации (эмбрионических потерь) после ЭКО при хроническом эндометрите

1. Базовая антибактериальная (АБ) терапия с учетом чувствительности флоры к антибиотикам. АБ-терапию

желательно проводить на фоне системной энзимотерапии, основанной на применении комбинации высокоактивных гидролитических энзимов растительного и животного происхождения, оптимизирующих иммуновоспалительные реакции, например с использованием препарата Вобэнзим (Mucos Pharma, Германия) по 3–6 таблеток 3 раза в сутки 2–3 нед.

2. Нестероидные противовоспалительные препараты как для в/м введения, так и в ректальных свечах, например Диклофенак (диклофенак натрия), раствор для в/м введения («Хемофарм», Сербия), по 3 мл (25 мг) №2–4 через 12–24 ч с переходом на ректальные суппозитории (ОАО «Биоситез», Россия) по 1 свече 1 раз в сутки до 10 дней.
3. В комплексное лечение эффективно включать иммуномодулирующие препараты, т. к. важную роль в патогенезе ХЭ, как уже было сказано выше, играет иммунная система, которая неизбежно вовлекается в ответ на патогенный агент. В качестве такой терапии хорошо зарекомендовал себя – и мы активно используем его в своей практике – препарат Галавит (аминодигидрофталазиндион натрия, «Сэлвим», Россия) с иммуномодулирующим противовоспалительным действием. Основной механизм действия препарата заключаются в избирательном воздействии на клеточное звено иммунной системы, а именно на функционально-метаболическую активность макрофагов. Галавит оказывает модулирующее действие на клеточный иммунитет, способствует нормализации относительного и абсолютного количества лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов (T-хелперов, T-супрессоров, NK-клеток), стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекциям. Кроме того, Галавит нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (IFN). Галавит также обладает противовоспалительным действием, подавляя провоспалительную активность моноцитов и макрофагов, обратимо ингибируя избыточный синтез фактора некроза опухолей (TNF), интерлейкина-1 (IL-1) и других провоспалительных цитокинов. Препарат способствует выработке макрофагами ключевых ростовых факторов, регулирующих регенеративные процессы, обладает выраженным антиоксидантным действием, уменьшая уровень окислительного стресса, что обеспечивает профилактику осложнений и рецидивов заболевания [59–61]. Препарат Галавит применяют в виде ректальных суппозиториев или в/м инъекций: 5 дней по 1 суппозиторию/инъекции 1 раз в день, затем по 1 суппозиторию/инъекции через каждые 72 ч №5.
4. При выявлении вирусной инфекции, в т. ч. в эндометрии, проводится противовирусная и иммуномодулирующая терапия: раствор Панавир (ООО «Национальная исследовательская компания», Россия) 0,004% – 5,0 внутривенно 2–5 инъекций на курс или свечи Панавир по 1 свече 1 раз в сутки вагинально 10 дней; Изопринозин (инозин пранобекс, Teva Pharmaceutical,

³ Клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии». 2014. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/025_2014.pdf.

- Израиль) по 2 таблетки 2–4 раза в сутки 5–10 дней, при необходимости поддерживающие 2–3 курса с перерывами в 8 дней. При герпетической контаминации полости матки мы имеем опыт назначения препарата Валацикловир (ООО «Изварино Фарма», Россия) по 1 таблетке (500 мг) 2 раза в сутки 10 дней с последующей супрессивной терапией в течение 3–9 мес. (1 таблетка – 500 мг/сут).
5. Физиотерапия и другие методы немедикаментозного лечения проводятся после антибактериальной, противовирусной терапии. Применяется электрофорез меди на низ живота либо магнитотерапия в первую фазу цикла с 5-го по 15-й день. Хорошо зарекомендовали себя такие методы подготовки эндометрия, как озонотерапия, лазерное облучение крови, гирудотерапия.
 6. Фазовая гормональная терапия проводится в течение 2–3 циклов с выбором препаратов в зависимости от М-ЭХО и состояния кровотока в сосудах эндометрия в постовуляторном периоде [24]:
 - пациенткам, имеющим нормальную толщину эндометрия (более 8 мм) после овуляции и нормальный кровоток в сосудах эндометрия (индекс резистентности (ИР) в базальных артериях не более 0,48; в спиральных артериях 0,38; ИР в аркуатных артериях 0,64; ИР в маточной артерии 0,8) при проведении допплерометрии на 20–22-й день менструального цикла в качестве прегравидарной (предпрограммной) подготовки назначается Утроместан (микронизированный прогестерон, Bezins Healscare S.A., Бельгия) в капсулах по 100 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла вагинально;
 - у пациенток со сниженной толщиной эндометрия (менее 8 мм) после овуляции назначается фазовая гормонотерапия препаратами, например, Эстрожель, флакон-помпа гель (эстрадиола гемигидрат, Bezins Healscare S.A., Бельгия), от 1 до 4 нажатий (0,75 мг – 3 мг) в день с 1-го по 15-й день менструального цикла (препарат наносится на кожу плеча или над лоном, не втирается) и Утроместан в капсулах по 100 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла вагинально;
 - пациенткам, имеющим сочетание снижения толщины эндометрия со снижением кровотока в сосудах эндометрия, на фоне фазовой гормональной терапии назначается курс иглорефлексотерапии с подбором точек акупунктуры, направленных на улучшение кровотока в матке, а также комплекс метаболической терапии и препарат-ангиопротектор, например Флебодиа (диосмин, Laboratories Innothera, Франция) по 600 мг per os 1 раз в сутки длительно.
 7. При повторяющихся потерях беременности после ЭКО, в т. ч. на фоне пролеченного хронического эндометрита и/или с формированием тонкого эндометрия, как метод подготовки эндометрия у таких пациенток с их добровольного письменного согласия может применяться – и мы имеем такой опыт – рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста – препарат Лейкостим (филграстим, ЗАО «Биокад», Россия) в виде внутриматочной инстилляции (препарат применяется off-label). Данный способ улучшения имплантационных возможностей эндо-

метрия хорошо зарекомендовал себя как за рубежом, так и в нашей стране, но пока не зафиксирован в клинических протоколах для акушеров-гинекологов и репродуктологов [30; 62, с. 102–103; 63].

8. После проведения программы ЭКО с получением беременности у пациенток с хроническим эндометритом необходимо особенно тщательно следить за состоянием влагалищной среды и поддерживать нормобиоценоз.
- При проведении программы подготовки к ЭКО у пациенток с предыдущими неудачами и потерями беременности на фоне тромбофилии следует учесть, что:
 - тромботические осложнения, в первую очередь в плаценте, могут реализоваться в условиях неблагоприятных факторов (триггеров), таких как ожирение, возраст старше 35 лет, гипертензия, инфекции, воспаление и собственно беременность. Речь идет о многоплодной беременности или беременности после программы ВРТ, беременности на фоне гормональной терапии, варикоза и обезвоживания [64];
 - ключевым для профилактики потерь беременности при тромбофилиях является назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), и в частности фраксипарина, имеющего обширный опыт применения в акушерстве и входящего в российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений в акушерстве и гинекологии»⁴ [34, 36, 43, 44, 47, 48, 52, 64];
 - в условиях АФС низкие дозы аспирина (АСК) и НМГ доказали свою эффективность в увеличении показателей рождаемости. Без лечения репродуктивные потери составляют 90%. Их использование в контексте наследственных тромбофилий и осложнений беременности одни авторы считают менее изученным [65], а другие считают эффективным [43, 44, 48];
 - исследуются свойства и возможности гепарина как сходного по строению с естественным веществом гепарансульфатом, играющим активную роль в имплантации, становлении диалога между эмбрионом и материнским организмом [52, 65];
 - роль многих других методов лечения АФС по современным представлениям явно переоценена, хотя до недавнего времени мы широко их использовали в своей работе. Например, внутривенный иммуноглобулин проходил испытания по применению у беременных с АФС, и его эффективность была ниже, чем у гепаринов в сочетании с АСК. Поэтому при акушерском АФС введение иммуноглобулина внутривенно в рутинной практике не рекомендуется. То же касается глюкокортикоидной терапии. Плазмаферез может механически удалить антитела, но они вновь синтезируются. Кроме того, процедура может осложниться нежелательными явлениями и не имеет доказанной эффективности при АФС. В настоящее время проведение плазмафереза показано только при катастрофическом АФС⁵ [64, 66].

⁴ Охтырская Т.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии: автореф. дис. ... к. мед. наук: 14.00.01. 2011. Режим доступа: https://static.freereferats.ru/_avtoreferats/01005086877.pdf.

⁵ Кирсанова Т.В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с эндотелиальной дисфункцией. Видео от 07.05.2020. Режим доступа: <https://med.studio/material/video>.

Современные подходы к профилактике потерь беременности после ЭКО при тромбофилях основаны прежде всего на клиническом протоколе «Профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений в акушерстве и гинекологии», 2014 МЗ РФ [57], т. к. в настоящее время других клинических протоколов или рекомендаций МЗ РФ, касающихся применения гепаринов в акушерстве и гинекологии, нет, а тем более пока не существуют клинические рекомендации по применению НМГ для улучшения результативности программ ВРТ при тромбофилии у пациенток. Профилактируя в группах риска венозные тромбоэмбологические осложнения (ВТЭО) при беременности, удается сохранить и беременности после ЭКО.

Программа профилактики дефектов имплантации (эмбрионических потерь) после ЭКО при тромбофилях

1. Формирование групп риска по ВТЭО (венозным тромбоэмбологическим осложнениям). Группы риска формируются при планировании (перед программой ЭКО) и в процессе беременности на основании балльной системы согласно приложению 2 вышеизданного клинического протокола.
2. Оценка риска ВТЭО:
 - Умеренный (2 балла).
 - Высокий и очень высокий (3 и более балла).
 Большинство пациенток с тромбофилями в программах ЭКО при балльной оценке риска ВТЭО практически всегда в сумме могут набрать 3 и более балла.
3. В случае наличия наследственной тромбофилии высокого риска развития ВТЭО вне зависимости от наличия клинической симптоматики, а также других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при наличии других факторов риска (приложение 2), начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности, проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 нед. послеродового периода.
 В случае других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при отсутствии других факторов риска возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. Однако профилактика НМГ должна быть обязательно назначена в послеродовом периоде.
4. В случае клинических проявлений АФС в анамнезе начать профилактику НМГ как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности. В случае клинических проявлений АФС в анамнезе проводить профилактику НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 нед. послеродового периода. В случае отсутствия клинических проявлений АФС при наличии персистенции АФА возможно ведение беременности без рутинного назначения НМГ. НМГ должны быть обязательно назначены в послеродовом периоде.
5. Всем пациенткам в программах ВРТ следует рекомендовать не применять рутинную профилактику ВТЭО. При наличии высокого риска развития ВТЭО до начала цикла ЭКО назначить консультацию и совместное ведение пациентки с гематологом для правильного выбора вида, режима и длительности профилактики ВТЭО.

НМГ считаются препаратами первого выбора для профилактики и терапии тромбозов во время беременности и после родов. Применение НМГ уменьшает риск развития тромбоза и улучшает исходы беременности, в т. ч. после ЭКО [43; 44; 47; 48; 53; 54, с. 248–250]. Назначение НМГ в программах ВРТ увеличивает шансы наступления беременности в 2,9 раза (95% ДИ = 1,2; 6,9), шансы живорождения – в 5,7 раза, что может быть связано с противовоспалительным, антикомплémentарным и антитромботическим действием НМГ [17]. Однако не все препараты НМГ одинаковы, у каждого есть свои особенности.

Используемым в наших исследованиях и рекомендуйем нами препаратом является Фраксипарин (надропарин кальция, Aspen Pharma Trading, Limited, Ирландия), один из трех НМГ, разрешенных в настоящее время во время беременности, не имеющий биоаналогов. Надропарин кальция внесен в рекомендации «Профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений в акушерстве и гинекологии» на основании российского и зарубежного опыта применения у беременных. Длительный период полураспада, медленная элиминация из организма обеспечивают продолжительный биологический эффект (до 24 ч) и позволяют использовать более низкие дозы Фраксипарина и уменьшить число введений. Кроме того, при сравнительной оценке биодоступности показана более высокая биодоступность Фраксипарина, что обусловливает меньшую суточную дозировку в сравнении с другими НМГ [67]. Благодаря низкой молекулярной массе и оптимальному соотношению антиХа- и антиIIa-активности (в большей степени активен в отношении Ха-фактора и в меньшей степени – в отношении фактора IIa) Фраксипарин обуславливает снижение риска кровотечений. В исследованиях Фраксипарин демонстрирует улучшенный антитромботический эффект и высокую безопасность за счет снижения риска кровотечений. Установлено, что при применении Фраксипарина риск больших кровотечений снижается на 36%. Низкий риск развития кровотечений (на 37%) при приеме надропарина кальция 0,3 в сравнении с эноксапарином 0,4 при сравнимой эффективности показан в рандомизированном исследовании. Доказано также, что среди всех НМГ Фраксипарин наиболее безопасный в отношении развития такого грозного осложнения после длительного применения НМГ, как ГИТ (гепарин-индуцированной тромбоцитопении), и активации тромбоцитов [67, 68].

Именно безопасность Фраксипарина в отношении развития кровотечения – один из главных аргументов его использования на ранних сроках беременности, что особенно актуально при беременности после ЭКО. Кальциевая соль в составе Фраксипарина обеспечивает лучшую локальную переносимость и меньшую болезненность по сравнению с другими НМГ (в частности, с эноксапарином). В исследованиях Фраксипарин приводит к возникновению значительно меньшего количества гематом, отека, чувства жжения и зуда в месте инъекции по сравнению с эноксапарином. Вышеперечисленные эффекты обеспечивают комфорт при длительном назна-

чении препарата и значительно снижают частоту прекращения инъекций НМГ из-за нежелательных явлений [67, 69, 70]. Надропарин кальция для профилактики ВТЭО у беременных женщин рекомендован к применению в дозе 2850 МЕ (0,3 мл) один раз в день в международных рекомендациях [71–73]. В российских акушерских рекомендациях профилактическая доза составляет 2850 МЕ – 0,3 мл и 5700 МЕ – 0,6 мл в зависимости от массы тела пациентки. В зарубежных рекомендациях лечебные дозы НМГ схожи с рекомендуемыми в российском протоколе.

В одном из последних отечественных исследований продемонстрирована эффективность применения Фраксипарина в дозировке 0,3 мл (2850 МЕ) один раз в сутки у пациенток с генетической – OR = 1,47 (р < 0,01) и приобретенной (циркуляция АФА) – OR = 1,56 (р < 0,01) формами тромбофилии и с неудачами имплантации эмбрионов в анамнезе – OR = 1,33 (р < 0,05) по сравнению с контрольной группой [56]. Мы также в своих работах использовали профилактическую дозу Фраксипарина 0,3 мл один раз в сутки. По показаниям (контроль коагулограммы, Д-димера) дозу увеличивали до 0,6 мл один раз в сутки [20, 21].

В целом оценка эффективности проведенной в наших исследованиях прегравидарной (предпрограммной) подготовки у пациенток с потерями беременности после ЭКО в анамнезе с хроническим эндометритом и назначение НМГ при получении беременности пациенткам с тромбофилиями групп высокого риска по ВТЭО показали возможность увеличения количества пациенток, получивших беременность и преодолевших эмбрионический порог, в среднем на 20% (в зависимости от количества полученных яйцеклеток), а показателя “take home baby” – до 28% [20, 21, 24, 74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из литературных данных и результатов наших исследований следует, что хронический эндометрит и тромбофилии являются значимыми факторами риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО, нарушающими сложные механизмы взаимодействия между эмбрионом и эндометрием и приводящими к ранним эмбрионическим и эмбрионическим потерям. При этом

негативная роль хронического эндометрита и приобретенной тромбофилии, обусловленной антифосфолипидным синдромом, признается всеми исследователями. Дискуссия ведется по поводу связи врожденной тромбофилии и циркуляции некритеческих антифосфолипидных антител с акушерскими осложнениями, включая неудачи и дефекты имплантации после ЭКО. В исследованиях много внимания уделяется изучению рецептивности эндометрия, возможности диагностики и коррекции ее уровня, а также точного определения срока формирования «окна имплантации», в т. ч. и при хроническом эндометrite, что очень важно для благоприятных исходов программ ЭКО. Продемонстрировано положительное влияние низкомолекулярных гепаринов при их назначении с самых ранних сроков беременности на снижение потерь беременности после ЭКО в условиях тромбофилии, обсуждается вопрос об их применении на этапе овариальной стимуляции для повышения эффективности проводимых циклов ЭКО.

В анализируемых публикациях показано, что пациентки программ ЭКО с предшествующими неудачами и потерями беременности на фоне хронического эндометрита и тромбофилии, представляющих собой значимые факторы риска, составляют достаточно многочисленную группу. С учетом все возрастающей социальной значимости показателей результативности программ ЭКО эту группу пациенток, видимо, следует выделить отдельно, чтобы обследовать и вести по единым клиническим протоколам, которых пока нет. Необходимость создания таких протоколов доказали представленные в обзоре разрозненные клинические исследования, в которых программы лечебно-профилактических мероприятий, основанные на разных, уже существующих клинических протоколах в акушерстве и гинекологии, используемые на предпрограммном этапе и с самых ранних сроков беременности у вышеназванной группы пациенток, позволили повысить эффективность циклов ЭКО и увеличить количество беременных пациенток, преодолевающих эмбрионический порог, тем самым способствуя улучшению основного показателя вспомогательных репродуктивных технологий – “take home baby”.

Поступила / Received 05.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 26.08.2020
Принята в печать / Accepted 28.08.2020

Список литературы

- Ferraretti A.P., Nygren K., Andersen A.N., De Mouzon J., Kupka M., Calhaz-Jorge C. et al. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox012. doi: 10.1093/hropen/hox012.
- Сидельникова В.М., Стрельченко М.Б., Ходжаева З.С., Соснина В.В., Минасян Л.С. Особенности течения и тактика ведения беременности после ЭКО и П.Э. В: Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н., Смольникова В.Ю. (ред.). *Лечение женского и мужского бесплодия*. М.; 2005. 592 с.
- Маслова М.А., Смольникова В.Ю., Донников А.Е., Бурменская О.В., Демура Т.А., Таболова В.К., Корнеева И.Е. Оценка значимости молекулярно-генетических маркеров в эндометрии в прогнозировании исхода беременности в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология*. 2015;(3):26–32. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Ocenka-znachimosti-molekulyarno-geneticheskikh-markerov-v-endometriii-v-prognozirovaniisishoda-beremennosti-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreni.html>.
- Сеидова Л.А., Перминова С.Г., Демура Т.А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цervикальной 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>.
- Митюрина Е.В., Перминова С.Г., Демура Т.А., Вурменская О.В., Таболова В.К., Корнеева И.Е., Абубакиров А.Н. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от концентрации прогестерона в день введения триггера овуляции. *Акушерство и гинекология*. 2016;(1):56–62. doi: 10.18565/aig.2016.1.56-62.

6. Тимофеева А.В., Калинина Е.А., Драпкина Ю.С., Чаговец В.В., Макарова Н.П., Сухих Г.Т. Оценка качества эмбриона по профилю экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде эмбриона в программах ВРТ. *Акушерство и гинекология.* 2019;(6):79–86. doi: 10.18565/aig.2019.6.79-86.
7. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 397 р.
8. Рудакова Е.Б., Бесман И.В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности. *Лечащий врач.* 2010;(3). Режим доступа: <http://www.lvvrach.ru/2010/03/12354180>.
9. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижкова Т.В., Трубникова О.Б., Татаринова Л.В. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский совет.* 2015;(9):84–91. doi: 10.21518/2079-701X-2015-9-84-91.
10. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2017 год. *Проблемы репродукции.* 2019;25(6):9–21. doi: 10.17116/terpo2019250619.
11. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности. *Акушерство и гинекология.* 2013;(10):17–22. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Vliyanie-hronicheskogo-endometrita-na-ishody-programm-vspomogatelnyh-reproduktyvnyh-tehnologii-morfofunktionalnye-i-molekuljarno-geneticheskie-osobennosti>.
12. Рудакова Е.Б., Пилипенко М.А., Полторака Е.В., Лузин А.А., Лобода О.А., Бурова О.М. Влияние патологии эндометрия и нарушений в системе гемостаза на исходы вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2009;(7):101–106. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-patologii-endometriya-i-narusheniy-v-sisteme-gemostaza-na-ishody-vspomogatelnyh-reproduktyvnyh-tehnologiy>.
13. Бейк Е.П., Коротченко О.Е., Гвоздева А.Д., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Роль преимплантационного генетического скрининга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2018;(4):78–84. doi: 10.18565/aig.2018.4.78-84.
14. Хечумян Л.Р., Калинина Е.А., Донников А.Е., Иванец Т.Ю., Кулакова Е.В. Ассоциация уровня витамина К в крови и полиморфизма генов детоксикации с исходами программы вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология.* 2018;(11):80–85. doi: 10.18565/aig.2018.11.80-85.
15. Долгушина Н.В., Ибрагимова Э.О., Романов А.Ю., Макарова Н.П., Довгань А.А., Сыркашева А.Г., Калинина Е.А. Роль проназного хетчинга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология.* 2018;(3):70–74. doi: 10.18565/aig.2018.3.70-74.
16. Абдурахманова Н.Ф., Гвоздева А.Д., Зиганшина М.М., Долгушина Н.В. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием. *Гинекология.* 2019;21(1):23–27. doi: 10.26442/20795696.2019.1.190232.
17. Краевая Е.Е., Долгушина Н.В., Менжинская И.В., Шпилюк М.А., Безнощенко О.С., Кречетова Л.В. Результаты программы вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с персистентной антифосфолипидных антител. *Акушерство и гинекология.* 2020;(4):97–103. doi: 10.18565/aig.2020.4.97-103.
18. Alteri A., Corti L., Sanchez A.M., Rabellotti E., Papaleo E., Viganò P. Assessment of pre-implantation genetic testing for embryo aneuploidies: A SWOT analysis. *Clinical Genetics.* 2019;95(4):479–487. doi: 10.1111/cge.13510.
19. Коротченко О.Е., Долгушина Н.В., Сыркашева А.Г., Кулакова Е.В. Роль преимплантационного генетического скрининга в эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с привычным невынашиванием беременности (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2017;23(2):50–55. doi: 10.17116/terpo201723250-55.
20. Замаховская Л.Ю., Рудакова Е.Б., Трубникова О.Б. Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский совет.* 2016;(12):88–94. doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-88-94.
21. Рудакова Е.Б., Полторака Е.В., Лузин А.А., Пилипенко М.А., Лобода О.А., Бурова О.М. Возможность повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2009;7(2):20–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11778146>.
22. Рудакова Е.Б., Лобода О.А., Полторака Е.В., Бурова О.М., Пилипенко М.А. Факторы риска неудач и эмбрионических потерь при экстракорпоральном оплодотворении. *Сибирский медицинский журнал (Томск).* 2008;23(4–1):14–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13043484>.
23. Рудакова Е.Б., Давыдов П.В., Давыдов В.В. Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Лечащий врач.* 2013;(11):10–14. Режим доступа: <http://www.lvvrach.ru/2013/11/15435844>.
24. Рудакова Е.Б., Лобода О.А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения. *Лечащий врач.* 2012;(11):22–24. Режим доступа: <http://www.lvvrach.ru/2012/11/15435576>.
25. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. *Медицинский совет.* 2018;(7):46–49. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-46-49.
26. Агаджанова Л. Эндометриальные пиноподы как маркеры имплантации человека (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2004;(3):6–11. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=121010>.
27. Таболова В.К., Корнеева И.Е., Донников А.Е., Бурменская О.В., Маслова М.А., Смольникова В.Ю. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометrite. *Акушерство и гинекология.* 2014;(12):74–78. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Profil-lokalnoi-ekspressii-genov-rostovuy-faktorov-i-citokinov-v-endometriii-perioda-implantacionnogo-okna-pri-hronicheskem-endometrite.html>.
28. Маслова М.А., Смольникова В.Ю., Донников А.Е., Бурменская О.В., Демура Т.А., Таболова В.К., Корнеева И.Е. Оценка значимости молекулярно-генетических маркеров в эндометрии в прогнозировании исхода беременности в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология.* 2015;(3):26–32. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Ocenka-znachimosti-molekulyarno-geneticheskikh-markerov-v-endometriii-v-prognozirovaniii-ishoda-beremennosti-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreni.html>.
29. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей.* М.: Медицинское информационное агентство; 2010. 536 с.
30. Cavalante M.B., Da Silva Costa F., Baririn R., Júnior E.A. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: A review. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(4):195–202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475767>.
31. Данусевич И.Н., Козлова Л.С., Сутурина Л.В., Ильин В.П., Бекетова И.С. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;(3–2):72–74. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/888>.
32. Радзинский В.Е. *Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС.* М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2015. 48 с. Режим доступа: <http://mzkchr.ru/wp-content/uploads/2016/09/nerazvivayushchaysaya-beremennost.pdf>.
33. Burlev V.A., Kuz'michev L.N., Shchetinina N.C., Il'iasova N.A., Onishchenko A.C. Molecular mechanisms of implantation window: role in ivf failure (a review). *Проблемы репродукции.* 2009;15(6):24–28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13332995>.
34. Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуроев В.Г., Дробинская А.Н. *Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога.* Новосибирск: ИД Сова; 2007. 88 с.
35. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Вирусные инфекции, тромбофилии и синдром потери плода. *АГ-Инфо.* 2008;(2):7–12. Режим доступа: <http://www.ag-info.ru/aginfo/2008-2/>.
36. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. (ред.) *Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии.* М.: Триада-Х; 2008. 158 с.
37. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина А.Г. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека. *Акушерство и гинекология.* 2013;(2):4–9. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Evolucija-predstavlenij-o-trombofiliij-i-ee-roli-v-problemakh-reprodukci-cheloveka.html>.
38. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина.* 2012;9(65):24–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombofiliya-kak-vazhnayshhee-zveno-patogeneza-oslozhnenij-beremennosti>.
39. Sarig G., Kil-Drori AJ., Chap-Marshak D., Brenner B., Drugan A. Activation of coagulation in amniotic fluid during normal human pregnancy. *Thrombosis research.* 2011;128(5):490–495. doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.023.
40. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost.* 2010;103(04):718–727. doi: 10.1160/TH09-10-0704.
41. McLean K.C., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K.E. Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Ann J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):135–e1-135.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.027.
42. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010;(1):173–180. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.173.
43. Момот А.П., Молчанова И.В., Цывкина Л.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г. Путь прогресса в улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения, основанного на выявлении и коррекции патологии гемостаза (II). *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2013;(2):6–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19042702>.

44. Момот А.П., Томилина О.П., Молчанова И.В., Шипулина В.Г., Цывкина Л.П., Сердюк Г.В. и др. Роль нарушений гемостаза и фибринолиза, а также их терапевтической коррекции, в исходах экстракорпорального оплодотворения и ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции.* 2014;(4):58–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22320358>.
45. Гусина А.А., Гусина Н.Б. Наследственные тромбофилии и венозные тромбозмболические осложнения в акушерстве. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2016;6(3):380–392. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26140020>.
46. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet.* 2003;361(9361):901–908. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7.
47. Qublan H., Amarini Z., Dabbas M., Farraj A.E., Beni-Merei Z., Al-Akash H. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Human Fertility.* 2008;11(4):246–253. doi: 10.1080/14647270801995431.
48. Момот А.П., Молчанова И.В., Семенова Н.А., Томилина О.П., Ельковов В.А., Борисова О.Г. Экономическая оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина и перемежающей пневматической компрессии у женщин в цикле экстракорпорального оплодотворения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2013;6(3):27–30. Режим доступа: <https://www.pharmacoconomics.ru/jour/article/view/62/0>.
49. Grandone E., Colaizzo D., Bue A.L., Checola M.G., Cittadini E., Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril.* 2001;76(1):201–202. doi: 10.1016/S0015-0282(01)01832-5.
50. Azem F., Many A., Yovel I., Amit A., Lessing J.B., Kupferminc M.J. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod.* 2004;19(2):368–370. doi: 10.1093/humrep/deh069.
51. Martinelli I., Taioli E., Ragni G., Levi-Setti P., Passamonti S.M., Battaglioli T. et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica.* 2003;88(7):789–793. Available at: <http://www.haematologica.org/content/88/7/789.short>.
52. Urman B., Ata B., Yakin K., Alatas C., Aksoy S., Mercan R., Balaban B. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Human Reprod.* 2009;24(7):1640–1647. doi: 10.1093/humrep/dep086.
53. Lodigiani C., Di Micco Di P., Ferrazzi P., Librè L., Arfuso V., Polatti F. et al. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure. *Women's Health.* 2011;7(4):425–431. doi: 10.2217/WHE.11.38.
54. Воробьев А.В., Утишева Е.В. Влияние низкомолекулярного гепарина на успех имплантации в программах ВРТ. В: Сухих Г.Т., Адамян Л.Г. (ред.). *XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине.* М.: МЕДИ-Экспо; 2020. Режим доступа: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/rzs2020-abstracts.pdf.
55. Краевая Е.Е., Долгушина Н.В. Влияние наследственной и приобретенной тромбофилии на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология.* 2019;8(20–25). doi: 10.18565/aig.2019.8.20-25.
56. Айламазян Э.Д., Мгерян А.Н., Андреева Е.Н., Анкирская А., Балан В.Е., Барабanova О.Э. и др. *Гинекология: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 1072 с.
57. Серов В.Н., Сухих Г.Т. (ред.) *Акушерство и гинекология: клинические рекомендации.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1024 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970452419.html>.
58. Радзинский В.Е. *Прегравидарная подготовка: клинический протокол.* М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 80 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/pregravidarnaya-podgotovka-klinicheskiy-protokol-mezhdisciplinarnoy-assotsiatsii-spetsialistov-repr>.
59. Шуршилина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациентов с хроническим эндометритом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2006;6(1):36–38.
60. Буянова С.Н., Будыкина Т.С., Щукина Н.А., Пескова Н.А., Никогосян С.А. Иммунная реабилитация гинекологических больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2006;6(2):63–67.
61. Сальникова И.А., Уварова Е.В. Обоснование эффективности применения аминодигидрофталазиниона натрия в комплексном лечении хронического эндометрита у девушек раннего репродуктивного возраста с рецидивом маточного кровотечения. *Акушерство и гинекология.* 2019;3(127–134. doi: 10.18565/aig.2019.3.127-134.
62. Обидняк Д.М., Гэзэн А.М., Ниуари Д.А. Влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста на эффективность программ ВРТ. В: Аншина А.Б., Смирнова А.А. (сост.) *Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы XVI Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека.* Москва, 7–10 сентября 2016 г. М.; 2016. Режим доступа: http://www.rahr.ru/d_pech_mat_konf/RARCH_tezis_A5_block_vpfd.
63. Kunicki M., Łukaszuk K., Wołczak-Potocka I., Liss J., Kulwikowska P., Szczęptańska J. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization. *Biomed Res Int.* 2014;2014:913235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944906>.
64. Тетруашвили Н.К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2017;4(70–87. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00010.
65. Simcox L.E., Ormesher L., Tower C., Greer I.A. Thrombophilia and pregnancy complications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28418–28428. doi: 10.3390/ijms161226104.
66. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Колыванова А.И. Микроангипатический антифосфолипидный синдром в акушерской практике – риск генерализованной тромботической микроangiопатии. *Клиническая нефрология.* 2018;4(66–73. doi: 10.18565/nephrology.2018.4.66-73.
67. Simonneau G., Laporte S., Mismetti P., Derlon A., Samii K., Samama C.M., Bergman J.F. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0,3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost.* 2006;4(8):1693–1700. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02083.x.
68. Planès A. Review of bempipar sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(9):1551–1561. doi: 10.1517/14656566.4.9.1551.
69. Van der Wall S.J., Klok F.A., den Exter P.L., Barrios D., Morillo R., Cannegieter S.C. et al. Higher Adherence to Treatment With Low-Molecular-Weight-Heparin Nadroparin Than Enoxaparin Because of Side Effects in Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Hemisphere.* 2018;2(1):e19. doi: 10.1097/HSP.0000000000000019.
70. Van Tonder J., Mathijs S., Dippenaar J., Greef O. Comparison of the Injection Site Reactions Elicited by Two Subcutaneously Injected Heparins, Nadroparin Calcium and Enoxaparin Sodium. In: *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2017;1(S1). Special Issue: Abstracts of the XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 8–13. doi: 10.1002/rth2.12012.
71. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Schünemann H.J., Gutierrez D.D., Lewis S.Z. Introduction to the ninth edition: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2):48–52. doi: 10.1378/chest.11-2286.
72. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M., James A.H., Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:92–128. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0.
73. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M.A., James A.H. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317–3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
74. Рудакова Е.Б., Стрижкова Т.В., Федорова Е.А., Замаховская Л.Ю. Возможности улучшения результативности программ экстракорпорального оплодотворения у «трудных» пациенток. *Лечащий врач.* 2019;12(14–19. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/12/15437451>.

References

1. Ferraretti A.P., Nygren K., Andersen A.N., De Mouzon J., Kupka M., Calhaz-Jorge C. et al. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open.* 2017;2017;(2):hox012. doi: 10.1093/hropen/hox012.
2. Sidelnikova V.M., Strelchenko M.B., Khodzhaeva Z.S., Sosnina V.V., Minasyan L.S. Features of the course and management of prenatal care after IVF&ET. In: Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuzmichev L.N., Smolnikova V.Yu. (eds.). *Treatment of female and male infertility.* Moscow; 2005. 592 p. (In Russ.)
3. Maslova M.A., Smolnikova V.Yu., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Demura T.A., Tabolova V.K., Korneeva I.E. Estimation of the importance of endometrial molecular genetic markers in predicting the outcome of in vitro fertilization pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2015;5(3):26–32. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Ocenka-znachimosti-molekulyarno-geneticheskikh-markerov-v-endometrii-v-prognozirovaniishi-shoda-beremennosti-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreni.html>.
4. 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(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.
5. Mityurina E.V., Perminova S.G., Demura T.A., Vurmenskaya O.V., Tabolova V.K., Korneeva I.E., Abubakirov A.N. Endometrial receptivity in the extracorporal fertilization program depending on the progesterone concentration on the day of the ovulation trigger insertion. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(1):56–62. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.1.56-62.
 6. Timofeeva A.V., Kalinina E.A., Drapkina Yu.S., Chagovets V.V., Makarova N.P., Sukhikh G.T. Embryo quality assessment by the small noncoding rna expression profile in an embryo culture medium in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(6):79–86. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.6.79-86.
 7. Kulakov V.I., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E. *Handbook of obstetrics and gynaecology outpatient care*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 397 p. (In Russ.)
 8. Rudakova E.B., Besman I.V. Assisted reproductive technologies. Problems of pregnancy losses. *Lechashchi vrach = Attending Physician*. 2010;(3). (In Russ.) Available at: <http://www.lvach.ru/2010/03/1235418>.
 9. Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Y., Strizhova T.V., Trubnikova O.B., Tatarinova L.V. Outcomes of in vitro fertilization as a multifactorial clinical problem or reproductive medicine. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(9):84–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-9-84-91.
 10. Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Art registry of RAHR, 2017. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(6):9–21. (In Russ.) doi: 10.17116/repro2019250619.
 11. Tabolova V.K., Korneeva I.E. Impact of chronic endometritis on the outcomes of assisted reproductive technology programs: morphofunctional and molecular genetic features. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(10):17–22. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/nliyanie-hronicheskogo-endometrita-na-ishody-programm-vspomogatelnyh-reproduktyvnyh-tehnologii-morfo-funktionalnye-i-molekuljarno-geneticheskie-osoben.html>.
 12. Rudakova E.B., Pilipenko M.A., Poltoraka E.V., Luzin A.A., Loboda O.A., Burova O.M. Influence of pathology of endometrium and violations in the system of hemostasis on the ends of auxiliary geniesis technologies. *Vestnik Rossiyskogo universiteteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 2009;(7):101–106. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nliyanie-patologii-endometriya-i-narusheniyu-v-sistemene-gemostaza-na-ishody-vspomogatelnyh-reproduktyvnyh-tehnologiy>.
 13. Beyk E.P., Korotchenko O.E., Gvozdeva A.D., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. The role of preimplantation genetic screening in improving the effectiveness of assisted reproductive technology programs in patients of late reproductive age. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(4):78–84. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.4.78-84.
 14. Khechumyan L.R., Kalinina E.A., Donnikov A.E., Ivanets T.Yu., Kulakova E.V. Association of blood vitamin K levels and polymorphism in detoxification genes with the outcomes of the assisted reproductive technology program. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(11):80–85. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.11.80-85.
 15. Dolgushina N.V., Ibragimova E.O., Romanov A.Yu., Makarova N.P., Dovgan A.A., Syrkasheva A.G., Kalinina E.A. Role of pronase hatching in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(3):70–74. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.3.70-74.
 16. Abdurakhmanova N.F., Gvozdeva A.D., Ziganshina M.M., Dolgushina N.V. The results of assisted reproductive technology programs in patients with “thin” endometrium. *Ginekologiya = Gynecology*. 2019;21(1):23–27. (In Russ.) doi: 10.26442/20795696.2019.1.190232.
 17. Kraevaya E.E., Dolgushina N.V., Menzhinskaya I.V., Shpilyuk M.A., Beznoshchenko O.S., Krechetova L.V. Outcomes of assisted reproductive technologies in patients with persistence of antiphospholipid antibodies. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(4):97–103. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.4.97-103.
 18. Alteri A., Corti L., Sanchez A.M., Rabellotti E., Papaleo E., Viganò P. Assessment of pre-implantation genetic testing for embryo aneuploidies: A SWOT analysis. *Clinical Genetics*. 2019;95(4):479–487. doi: 10.1111/cge.13510.
 19. Korotchenko O.E., Dolgushina N.V., Syrkasheva A.G., Kulakova E.V. Role of preimplantation genetic screening in effectiveness of programs of assisted reproductive technologies in women with recurrent miscarriage (a review). *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(2):50–55. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201723250-55.
 20. Zamakhovskaya L.Y., Rudakova E.B., Trubnikova O.B. Risk factors and prevention of early pregnancy losses after in vitro fertilization. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(12):88–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-88-94.
 21. Rudakova E.B., Poltoraka E.V., Lusin A.A., Pilipenko M.A., Loboda O.A., Burova O.M. Potential Effectiveness Increase of Assisted Reproductive Technology. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Novosibirsk State University Bulletin. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2009;7(2):20–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11778146>.
 22. Rudakova E.B., Loboda O.A., Poltoraka E.V., Burova O.M., Pilipenko M.A. Risk factors failures and embryonic losses under in vitro fertilization. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2008;23(4–1):14–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13043484>.
 23. Rudakova E.B., Davydov PV., Davydov V.V. New possibilities of intrauterine pathology diagnostics in programs of supporting reproductive technologies. *Lechashchi vrach*. 2013;(11):10–14. (In Russ.) Available at: <http://www.lvach.ru/2013/11/15435844>.
 24. Rudakova E.B., Loboda O.A. Chronic endometritis in the aspect of in vitro fertilization programs effectiveness. *Lechashchi vrach = Attending Physician*. 2012;(11):22–24. (In Russ.) Available at: <http://www.lvach.ru/2012/11/15435576>.
 25. Manukhin I.B., Sementsova N.A., Mitrofanova Yu.Yu., Livshits L.Yu. Chronic endometritis and habitual miscarriage. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(7):46–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-46-49.
 26. Agadzhanova L. Endometrial pinopodia as markers of human implantation (review of literature). *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2004;(3):6–11. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=121010>.
 27. Tabolova V.K., Korneeva I.E., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Smolnikova V.Yu. The local endometrial expression profile of the growth factor and cytokine genes during the implantation window in chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014;(12):74–78. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Profil-lokalnoi-ekspresii-genov-rostovyyh-faktorov-i-citokinov-v-endometrii-perioda-implantacionnogo-okna-pri-hronicheskem-endometrite.html>.
 28. Maslova M.A., Smolnikova V.Yu., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Demura T.A., Tabolova V.K., Korneeva I.E. Estimation of the importance of endometrial molecular genetic markers in predicting the outcome of in vitro fertilization pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(3):26–32. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Ocenka-znachimosti-molekuljarno-geneticheskikh-markerov-v-endometrii-v-prognozirovaniishi-shoda-beremennosti-v-programme-ekstrakorporalno-go-oplodotvoreni.html>.
 29. Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. *Miscarriage: guide for practicing physicians*. Moscow: Medical Information Agency; 2010. 536 p. (In Russ.)
 30. Cavalcante M.B., Da Silva Costa F., Barini R., Júnior E.A. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: A review. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(4):195–202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475767>.
 31. Danusevich I.N., Kozlova L.S., Suturina L.V., Iljin V.P., Bekteva I.S. Status of main components of immunity in women with reproductive disorders with chronic endometritis and in its absence. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(3-2):72–74. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/888>.
 32. Radzinsky V.E. *Non-developing pregnancy. Methodological recommendations of Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Professionals (MARS)*. Moscow: StatusPraesens; 2015. 48 p. (In Russ.) Available at: <http://mzkchr.ru/wp-content/uploads/2016/09/nerazvivayushhayasya-beremennost.pdf>.
 33. Burlev V.A., Kuz'michev L.N., Shchetinina N.C., Il'iasova N.A., Onishchenko A.C. Molecular mechanisms of implantation window: role in ivf failure (a review). *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2009;15(6):24–28. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13332995>.
 34. Serov V.N., Pasman N.M., Sturov V.G., Drobinskaya A.N. *Thrombophilia in the obstetrician-gynecologist practice*. Novosibirsk: Sova Publishing House; 2007. 88 p. (In Russ.)
 35. Makatsariya A.D., Dolgushina N.V. Viral infections, thrombophilia and fetal loss syndrome. *AG-Info = AG-Info*. 2008;(2):7–12. (In Russ.) Available at: <http://www.ag-info.ru/jaginfo/2008-2/2>.
 36. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. (eds.). *Prevention of recurrent pregnancy complications in thrombophilia*. Moscow: Triada-X; 2008. 158 p. (In Russ.)
 37. Momot A.P., Taranenko I.A., Tsypkina L.P. Evolution of ideas on thrombophilia and its role in human reproduction problems. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(2):4–9. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Evoluciya-predstavlenii-o-trombofilii-i-ee-roli-v-problemah-reprodukci-cheloveka.html>.
 38. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A., Yashenina E.V., Kazakova L.A. Trombophilia as the most important link of the pathogenesis of pregnancy complications. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2012;9(65):24–31. (In Russ.) Available at: [https://cyberleninka.ru/article/n/trombofiliya-kak-vazhneyshee-zveno-patogeneza-oslozhneniy-beremennosti](https://cyberleninka.ru/article/n/trombofiliya-kak-vazhneyshee-zvено-patogeneza-oslozhneniy-beremennosti).
 39. Sarig G., Klil-Drori A.J., Chap-Marshak D., Brenner B., Dragan A. Activation of coagulation in amniotic fluid during normal human pregnancy.

- Thrombosis research.* 2011;128(5):490–495. doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.023.
40. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost.* 2010;103(04):718–727. doi: 10.1160/TH09-10-0704.
 41. McLean K.C., Bernstein I.M., Brummel-Ziedins K.E. Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy. *Ann J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):135–e1-135.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.027.
 42. Rodger M. Evidence base for the management of venous thromboembolism in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010;(1):173–180. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.173.
 43. Momot A.P., Molchanova I.V., Tsvikina L.P., Lydina I.V., Borisova O.G. Ways of progress in improving the results of in vitro fertilization based on identification and correction of hemostasis pathology. *Tromboz, hemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* 2013;(2):6–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19042702>.
 44. Momot A.P., Molchanova I.V., Molchanova I.V., Shipulina V.G., Tsvikina L.P., Serdiuk G.V. et al. The role of hemostasis and fibrinolysis disorders and their therapeutic correction for in vitro fertilization outcomes and early reproductive losses. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2014;(4):58–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22320358>.
 45. Gusina A., Gusina N. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism in obstetrics. *Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaja Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe.* 2016;6(3):380–392. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26140020>.
 46. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet.* 2003;361(9361):901–908. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7.
 47. Qublan H., Amarini Z., Dabbas M., Farraj A.E., Beni-Merei Z., Al-Akash H. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF–ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Human Fertility.* 2008;11(4):246–253. doi: 10.1080/14647270801995431.
 48. Momot A.P., Molchanova I.V., Semenova N.A., Tomilina O.P., Elykomov V.A., Borisova O.G. Economic evaluation of the effectiveness of low molecular weight heparin and intermittent pneumatic compression in women in a cycle of in vitro fertilization. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2013;6(3):27–30. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/62/0>.
 49. Grandone E., Colaizzo D., Bue A.L., Checola M.G., Cittadini E., Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril.* 2001;76(1):201–202. doi: 10.1016/S0015-0282(01)01832-5.
 50. Azem F., Many A., Yovel I., Amit A., Lessing J.B., Kupferminc M.J. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod.* 2004;19(2):368–370. doi: 10.1093/humrep/deh069.
 51. Martinelli I., Taioli E., Ragni G., Levi-Setti P., Passamonti S.M., Battaglioli T. et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica.* 2003;88(7):789–793. Available at: <http://www.haematologica.org/content/88/7/789.short>.
 52. Urman B., Ata B., Yakin K., Alatas C., Aksoy S., Mercan R., Balaban B. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Human Reprod.* 2009;24(7):1640–1647. doi: 10.1093/humrep/dep086.
 53. Lodigiani C., Di Micco D.P., Ferrazzi P., Librè L., Arfuso V., Polatti F. et al. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure. *Women's Health.* 2011;7(4):425–431. doi: 10.2217/WHE.11.38.
 54. Vorebyov A.V., Utisheva E.V. The effect of low molecular weight heparin on the success of implantation in art programs. In: Sukhikh G.T., Adamyan L.G. (eds.). *XIV International Congress on Reproductive Medicine.* Moscow: Medi-Ekspo; 2020. (In Russ.) Available at: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/rzs2020-abstracts.pdf.
 55. Kraevaya E.V., Dolgushina N.V. Influence of hereditary and acquired thrombophilia on the outcomes of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(8):20–25. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.8.20-25.
 56. Aylamazyan E.D., Mgeryan A.N., Andreeva E.N., Ankirkaya A., Balan V.E., Barabanova O.E. et al. *National Guide on Gynecology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 1072 p. (In Russ.)
 57. Serov V.N., Sukhikh G.T. (eds.). *Obstetrics and gynecology: Clinical guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432419.html>.
 58. Radzinskij V.E. *Periconceptional multivitamin supplementation: clinical protocol.* Moscow: editorial team of StatusPraesens Journal; 2016. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://old.praesens.ru/pregravidarnaya-podgotovka-klinicheskiy-protokol-mezhdistsiplinarnoy-assotsiatsii-spetsialistov-repr>.
 59. Shurshalina A.V., Dubnitskaya L.V. Immunomodulatory therapy in the rehabilitation program for patients with chronic endometritis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2006;6(1):36–38. (In Russ.)
 60. Buyanova S.N., Budkina T.S., Shchukina N.A., Peskova N.A., Nikogosyan S.A. Immune rehabilitation of gynecological patients with pelvic inflammatory diseases. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2006;(2):63–67. (In Russ.)
 61. Salnikova I.A., Uvarova E.V. Justification for the efficiency of using amino-dihydrophthalasindione sodium in the combination treatment of chronic endometritis in girls with recurrent uterine bleeding. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(3):127–134. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.3.127-134.
 62. Obidnykh D.M., Gogzgyan A.M., Niauri D.A. Effect of granulocyte colony-stimulating growth factor on the effectiveness of ART programs. In: Anshina A.B., Smirnova A.A. (eds) *Reproductive technologies today and tomorrow: proceedings of the 16th International Conference of the Russian Association of Human Reproduction.* Moscow, September 7–10, 2016. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: http://www.rahr.ru/d_pech_mat_konf/RARCH_tezis_A5_block_v.pdf.
 63. Kunicki M., Łukaszuk K., Wołcawek-Potocka I., Liss J., Kulwikowska P., Szczyptańska J. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization. *Biomed Res Int.* 2014;2014:913235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944906>.
 64. Tetruashvili N.K. Recurrent abortion. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2017;(4):70–87. (In Russ.) doi: 10.24411/2303-9698-2017-00010.
 65. Simcox L.E., Ormesher L., Tower C., Greer I.A. Thrombophilia and pregnancy complications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28418–28428. doi: 10.3390/ijms161226104.
 66. Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Kolyvanova A.I. Microangiopathic antiphospholipid syndrome in obstetric practice – the risk of generalized thrombotic microangiopathy. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2018;(4):66–73. (In Russ.) doi: 10.18565/nephrology.2018.4.66-73.
 67. Simonneau G., Laporte S., Mismetti P., Derlon A., Samama C.M., Bergman J.F. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0,3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost.* 2006;4(8):1693–1700. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02083.x.
 68. Planès A. Review of bempiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(9):1551–1561. doi: 10.1517/14656566.4.9.1551.
 69. Van der Wall S.J., Klok F.A., den Exter P.L., Barrios D., Morillo R., Cannegieter S.C. et al. Higher Adherence to Treatment With Low-Molecular-Weight-Heparin Nadroparin Than Enoxaparin Because of Side Effects in Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Hemisphere.* 2018;2(1):e19. doi: 10.1097/HS9.0000000000000019.
 70. Van Tonder J., Mathijs S., Dippenaar J., Greef O. Comparison of the Injection Site Reactions Elicited by Two Subcutaneously Injected Heparins, Nadroparin Calcium and Enoxaparin Sodium. In: *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2017;1(S1). Special Issue: Abstracts of the XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 8–13. doi: 10.1002/rth2.12012.
 71. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Schünemann H.J., Gutierrez D.D., Lewis S.Z. Introduction to the ninth edition: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2):48–52. doi: 10.1378/chest.11-2286.
 72. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M., James A.H., Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:92–128. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0.
 73. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M.A., James A.H. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317–3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
 74. Rudakova E.B., Strizhova T.V., Fedorova E.A., Zamakhovskaya L.Yu. Possibilities for improving the effectiveness of IVF programs in «difficult» patients. *Lechascchi vrach = Attending Physician.* 2019;(12):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/12/15437451>.

Информация об авторах:

Рудакова Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства; 123098, Москва, Россия, ул. Маршала Новикова, д. 23; научный консультант отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; ORCID: 0000-0001-5387-2804; e-mail: doctor_rudakova@mail.ru

Стрижова Татьяна Владимировна, к.м.н., гинеколог, репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; ORCID: 0000-0002-2909-5440; e-mail: statyana333@gmail.com

Федорова Елена Алексеевна, акушер-гинеколог, репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; ORCID: 0000-0003-0820-4182; e-mail: fea.med@yandex.ru

Бесман Ирина Владимировна, к.м.н., гинеколог-эндокринолог, репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; ORCID: 0000-0001-6903-4987; e-mail: ibesman@mail.ru

Замаховская Любовь Юрьевна, акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; e-mail: zama_87@mail.ru

Шаган Оксана Александровна, акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр»; 143900, Россия, Московская область, Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12; ORCID: 0000-0002-1654-514X; e-mail: okshagan29@mail.ru

Information about the authors:

Elena B. Rudakova, Dr. of Sci. (Med.), Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Federal State Budget Institution “Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency”; 23, Marshal Novikov St., 123098, Russia, Moscow; Academic Adviser, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Perinatal Center”; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; ORCID: 0000-0001-5387-2804; e-mail: doctor_rudakova@mail.ru

Tatiana V. Strizhova, Cand. of Sci. (Med.), Gynecologist, Fertility Specialist, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Perinatal Center”; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; ORCID: 0000-0002-2909-5440; e-mail: statyana333@gmail.com

Elena A. Fedorova, Obstetrician-Gynaecologist, Fertility Specialist, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Perinatal Center”; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; ORCID: 0000-0003-0820-4182; e-mail: fea.med@yandex.ru

Irina V. Besman, Cand. of Sci. (Med.), Gynecologist-Endocrinologist, Fertility Specialist, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Perinatal Center”; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; ORCID: 0000-0001-6903-4987; e-mail: ibesman@mail.ru

Lubov Yu. Zamakhovskaya, Obstetrician-Gynaecologist, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Perinatal Center”; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; e-mail: zama_87@mail.ru

Oksana A. Shagan, Obstetrician-Gynaecologist, Department of Assisted Reproductive Technologies, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region “Moscow Regional Perinatal Center”; 12, Shosse Enthusiasts, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia; ORCID: 0000-0002-1654-514X; e-mail: okshagan29@mail.ru

Мужское бесплодие: до и после эпохи коронавируса SARS-CoV-2

Р.И. Овчинников^{1✉}, ORCID: 0000-0001-8219-5216, e-mail: riododc@rambler.ru, r_ovchinnikov@oparina4.ru

С.И. Гамидов^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9128-2714, e-mail: safargamidov@yandex.ru

А.Ю. Попова¹, ORCID: 0000-0002-3038-4792, e-mail: Alina-dock@ya.ru

С.Х. Ижбаев¹, ORCID: 0000-0001-8117-3197, e-mail: izhbaev-sergei@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

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

Резюме

Установлено, что мужчины болеют коронавирусом в 1,5 раза чаще, чем женщины, но в то же время 95% из них переносят инфекцию в легкой форме.

Существуют вопросы, которые требуют научного объяснения: почему мужчины болеют чаще и более восприимчивы, чем женщины, проходит ли вирус через гемато-тестикулярный барьер, проникает ли он в семенную жидкость, если ли влияние SARS-CoV-2 на выработку андрогенов, поражается ли яичко и каковы последствия этого поражения, каково непосредственное влияние вируса и связанных с ним проблем (таких как социальные проблемы, изоляция, карантин, психологические проблемы, малоподвижный образ жизни и пр.), прежде всего на половой функцию, половое поведение и репродукцию в целом?

В обзорной статье рассмотрена ситуация, связанная с пандемией коронавируса SARS-CoV-2 в 2020 г. и ее влиянием на мужское здоровье. Приводятся данные по эпидемиологии, аспектам патогенеза, особенностям новой коронавирусной инфекции у мужчин. Озвучены рекомендации международных обществ по репродукции (ASRM, ESHRE, PAPC) по проведению программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в эпоху пандемии. Представлены разные точки зрения на влияние тестостерона на заболеваемость мужчин. Показана важность оксидативного стресса сперматозоидов и антиоксидантной терапии мужского бесплодия. Изложены задачи международного проекта по изучению влияния коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и ее последствий на здоровье мужчин. Опубликовано приглашение к сотрудничеству с отечественными и зарубежными специалистами в области урологии и андрологии на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: мужское бесплодие, пандемия, SARS-CoV-2, COVID-19, тестостерон, оксидативный стресс сперматозоидов, антиоксидантная терапия

Для цитирования: Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Ижбаев С.Х. Мужское бесплодие: до и после эпохи коронавируса SARS-CoV-2. *Медицинский совет*. 2020;(13):179–187. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-179-187.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Male infertility: before and after the era of SARS-CoV-2

Ruslan I. Ovchinnikov^{1✉}, ORCID: 0000-0001-8219-5216, e-mail: riododc@rambler.ru, r_ovchinnikov@oparina4.ru

Safail I. Gamidov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9128-2714, e-mail: safargamidov@yandex.ru

Alina Yu. Popova¹, ORCID: 0000-0002-3038-4792, e-mail: Alina-dock@ya.ru

Sergey Kh. Izhbaev¹, ORCID: 0000-0001-8117-3197, e-mail: izhbaev-sergei@mail.ru

¹ National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

It has been found that men are infected with the coronavirus 1.5 times more often than women, but at the same time 95% of them have mild infection.

There are questions that require a scientific explanation: why are men infected more often and more susceptible than women, does the virus cross the blood-testicular barrier, can it be found in the seminal fluid, does SARS-CoV-2 have an effect on the production of androgens, is the testicle affected and what are the consequences of this damage, what is the direct effect of a virus and virus-associated problems (such as social problems, isolation, quarantine, psychological problems, sedentary lifestyle, etc.) primarily on sexual function, sexual behaviour and reproduction in general?

The review article examines the SARS-CoV-2 pandemic-associated situation in 2020 and its effect on the men's health. The article provides data on epidemiology, aspects of pathogenesis, features of new coronavirus infection in men. The authors announced the

international reproduction associations (ASRM, ESHRE, RAHR) recommendations for the implementation of assisted reproductive technology (ART) programs in the era of the pandemic. Different points of view on the effect of testosterone on the disease incidence in men are presented. The importance of sperm oxidative stress and antioxidant therapy for male infertility has been shown. The tasks of an international project for the study of SARS-CoV-2 coronavirus infection and its consequences on men's health are outlined. An invitation to collaboration with domestic and foreign specialists in the field of urology and andrology under the aegis of the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation has been published.

Keywords: male infertility, pandemic, SARS-CoV-2, COVID-19, testosterone, sperm oxidative stress, antioxidant therapy

For citation: Ovchinnikov R.I., Gamidov S.I., Popova A.Yu., Izhbaev S.Kh. Male infertility: before and after the era of SARS-CoV-2. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2020;(13):179–187. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-179-187.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эта статья не совсем обычна, поскольку она посвящена не отдельным вопросам андрологии, мужского бесплодия, гипогонадизма или сексуальной дисфункции, а создавшейся на сегодняшний момент ситуации, связанной с наличием пандемии коронавируса.

Как вы знаете, с декабря 2019 г. стали появляться первые данные о наличии больных новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) из провинции Ухань (КНР).

В этой работе хотелось бы коснуться не столько научных и теоретических основ изменений, которые провоцирует вирус, сколько прикладных вопросов нашей специальности – урологии, касающихся каждого пациента и практикующего врача-уролога и андролога.

Конечно же, пандемия тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, стала величайшим кризисом в новом веке в области здравоохранения, а также политики, экономики и социальной сферы. При этом до конца непонятно, каковы будут ее последствия. Однако уже сейчас определяются некоторые особенности, которые мы можем обсуждать.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Считается, что решение большинства проблем, связанных с мужской репродуктивной системой, в сложившейся ситуации может быть отложено в связи с тем, что это не является приоритетом для систем здравоохранения. Но что мы знаем об андрологических последствиях влияния SARS-CoV-2 [1]?

На сегодняшний день установлено, что мужчины болеют коронавирусом в 1,5 раза чаще, чем женщины, но в то же время 95% из них переносят инфекцию в легкой форме.

Это позволяет надеяться на не такую высокую смертность, как при атипичной пневмонии (SARS), ближневосточном респираторном синдроме (MERS) или птичьем гриппе (H5N1), свином гриппе (H1N1) и новом птичьем гриппе (H7N9).

Существует ряд вопросов, которые требуют прежде всего научного объяснения: почему мужчины болеют чаще и более восприимчивы, чем женщины, проходит ли вирус через гемато-тестикулярный барьер, проникает ли он в семенную жидкость, если ли влияние SARS-CoV-2 на

выработку андрогенов, поражается ли яичко и каковы последствия этого поражения, каково непосредственное влияние вируса и связанных с ним проблем (таких как социальные проблемы, изоляция, карантин, психологические проблемы, малоподвижный образ жизни и пр.), прежде всего на сексуальную функцию, сексуальное поведение и репродукцию в целом?

Имеется ряд вопросов, которые требует рассмотрения и размышления: практически во всех странах прекращены некоторые андрологические и плановые хирургические медицинские вмешательства. В то же время существуют вмешательства, которые нельзя откладывать, например, криоконсервация спермы до лечения онкологического заболевания. Все эти аспекты требуют исследований.

Известно, что пути проникновения коронавируса в клетки лежат через рецепторы аngiotensinпревращающего фермента (АПФ): при этом экспрессия рецепторов АПФ 2 типа была обнаружена в клетках как эндотелия, так и эпителия легочной, сердечно-сосудистой систем, кардиомиоцитах, а также в ткани яичка, клетках Лейдига и клетках семенной плазмы [2].

SARS-CoV-2 И ЯИЧКИ (СПЕРМА)

Китайские авторы опубликовали информацию о том, что они обнаружили коронавирус в эпителиальных клетках яичка и клетках Лейдига, причем в свое время они увидели там и коронавирусы 1 типа [3]. Тогда как Y. Ding et al. столкнулись с прямой инфекцией в других органах мужчины, но не в яичках [4]. Данные, касающиеся этого аспекта распространения вируса SARS-CoV, не являются последовательными и согласованными [2].

Так, в недавнем исследовании C. Song et al. собрали 12 образцов спермы от выживших пациентов с COVID-19, а также взяли биопсию яичка от умершего пациента с COVID-19: в образцах спермы и при биопсии яичка в тканях не было обнаружено РНК вируса SARS-CoV-2. Эти результаты могут указывать на то, что вирус даже в острой фазе не способен напрямую заразить яички или половые пути мужчины [5].

В мае этого года были опубликованы результаты когортного исследования, которое было проведено в Шанцю (Китай). Авторы отобрали всех мужчин старше

15 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19 и попросили их предоставить образец спермы для тестирования SARS-CoV-2. Среди 50 идентифицированных пациентов 12 не смогли предоставить образец из-за эректильной дисфункции. В общей сложности 38 пациентов были включены в исследование для тестирования спермы: оно было выполнено методом ПЦР в реальном времени. 23 (60,5%) участника достигли клинического выздоровления, а 15 (39,5%) находились в острой стадии инфекции. Было выявлено, что 6 (15,8%) участников имели положительные результаты по SARS-CoV-2: в т. ч. 4 из 15 (26,7%) пациентов, которые находились в острой стадии инфекции, и 2 из 23 (8,7%), у которых было полное выздоровление (обнаружен коронавирус даже при наличии отрицательных анализов ПЦР из зева).

Однако при этом не было обнаружено никакой существенной разницы в группах отрицательного и положительного теста спермы на SARS-CoV-2 по возрасту, истории урогенитального заболевания, дням начала заболевания и дням после госпитализации.

Исследователями были сделаны выводы о том, что вирус SARS-CoV-2 может присутствовать в сперме пациентов с COVID-19 и остается какое-то время в сперме переболевших пациентов [6].

Кроме этого, существуют также данные других исследований о том, что дольше всего коронавирус выделяется с фекалиями. Поэтому по наличию вируса в сточных водах можно судить о том, пройден ли пик инфицирования в конкретном регионе [7].

SARS-CoV-2 И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ (ВРТ)

Практически одновременно ведущими мировыми обществами по ВРТ – 17 марта 2020 г. Американским обществом по репродуктивной медицине (ASRM), 2 апреля 2020 г. Российской ассоциацией репродукции человека (РАРЧ) и 23 апреля 2020 г. Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) было принято решение о приостановлении проведения процедур ВРТ на период пандемии. Это было сделано в связи с тем, что влияние SARS-CoV-2 на гаметы, эмбрионы и ранние сроки беременности до конца неизвестно.

Кроме того, клиникам было рекомендовано минимизировать консультации и численность персонала, время приема и нахождения пациентов в клинике, проводить термометрию всех пациентов и разделение потоков, консультации онлайн или по телефону. Предложено отложить циклы ЭКО, если ситуация не связана с онкологическими заболеваниями или хирургическим лечением половых органов. Был отложен перенос эмбрионов во всех начатых циклах (в т. ч. криоперенос). Вопрос с начатыми циклами овуляции решался в индивидуальном порядке. Было введено обязательное консультирование пациентов о неизвестных науке рисках передачи SARS-CoV-2 эмбрионам и гаметам¹.

При этом не учитывались и не лечились пациенты, несмотря на старший репродуктивный возраст, низкий яичниковый резерв и низкие показатели антимюллерова гормона.

Таким образом, можно сделать вывод, что прекращение на длительный срок оказания медицинской помощи пациентам с бесплодием из-за пандемии SARS-CoV-2 будет иметь пагубные последствия.

Если мы будем сокращать объем андрологической помощи, то не сможем помочь большой группе пациентов. При этом количество нерожденных детей, например, с помощью программ ВРТ, может теоретически быть гораздо больше, чем количество смертей от коронавирусной инфекции. А значит, это будет иметь отрицательные демографические результаты.

Более того, «окно рожаемости» при лечении мужчин с бесплодием может быть временным. Мы можем получить какие-то улучшения, но не добиться наступления беременности и рождения ребенка. Если вовремя не зафиксировать эти положительные изменения (например, показатели спермограммы), можно впоследствии никогда не повторить данный успех в лечении.

Откладывание диагностики и лечения этих мужчин может поставить под угрозу перспективы биологического родительства в принципе. У некоторых категорий пациентов, как и у женщин с низким овариальным резервом, время бежит быстро.

Необходимо продолжать предоставлять андрологические услуги в продуманном порядке и в безопасных условиях, хотя в большинстве стран услуги по лечению бесплодия считаются низкоприоритетными [8].

Прежде всего, говоря о приоритетности, мы должны на первое место поставить пациентов с наличием онкологических заболеваний, т. к. после начала агрессивной терапии основного заболевания – химиолучевой терапии мы можем получить необратимые повреждения сперматогенеза, если не проведем предварительное сохранение сперматозоидов, криоконсервацию спермы.

По результатам исследований, до 30% выживших мужчин теряют потенциал fertильности после противоопухолевой терапии. Химиотерапия, лучевая терапия и радикальные хирургические процедуры могут необратимо нарушить сперматогенез и эякуляцию, да и само заболевание (к примеру, рак яичка) может также повлиять на fertильность. Поэтому в настоящее время единственным надежным методом сохранения fertильности у мужчин репродуктивного возраста с онкозаболеваниями является криоконсервация сперматозоидов, при этом сперма должна быть сохранена до начала гонадотоксической терапии. Расходы, связанные с криоконсервацией сперматозоидов, относительно невелики, поэтому большинство пациентов бывают удовлетворены принятием такого решения [9].

Пока разрешена только криоконсервация сперматозоидов у мужчин с онкологическими заболеваниями. При этом было предложено внести изменения в существующий порядок и разрешить криоконсервацию паци-

¹ ASRM: Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic As of March 17, 2020. Available at: <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforce.pdf>.

ентам, проходящим медицинское или хирургическое лечение для улучшения количества или качества спермы, мужчинам репродуктивного возраста, страдающим воспалительными заболеваниями, которые находятся в стадии ремиссии, а также мужчинам репродуктивного возраста с системными аутоиммунными заболеваниями, которые собираются начать лечение гонадотоксическими препаратами [8].

ТАКТИКА У БОЛЬНЫХ АЗООСПЕРМИЕЙ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ ИЛИ ПОЗДНЕМ ОТЦОВСТВЕ

Как известно, сперматогонии, сперматоциты и ранние сперматиды уязвимы к тепловому и оксидативному стрессу, связанному с варикоцеле [10]. Существует множество метаанализов, где было показано, что после устранения варикоцеле у 40% пациентов возникают шансы на появление сперматозоидов в эякуляте, пригодных для ИКСИ или криоконсервации [11]. Однако эти пациенты должны подвергаться мониторингу в связи с риском рецидива азооспермии [12].

После появления сперматозоидов через некоторое время имеется риск их повторного исчезновения по различным причинам, в т. ч. из-за рецидива варикоцеле. Если сейчас таким пациентам не оказывается помочь, а их, конечно, тоже надо направлять на криоконсервацию сперматозоидов для подстраховки на случай рецидива азооспермии, то потом может быть поздно.

Что касается позднего отложенного отцовства, то таким мужчинам рекомендуется создать банк собственных сперматозоидов в молодом возрасте для планирования репродукции в дальнейшем [13, 14].

Еще до «коронавирусной эпохи» в исследованиях было показано, что негативное влияние на фертильность может оказать повреждение ДНК сперматозоидов, причиной которого в том числе часто становится поздний отцовский возраст. Но если у женщин с возрастом уменьшается целостность ооцитов и овариальный резерв, то у мужчин существует способность поддерживать определенный уровень фертильности в течение всей жизни, однако эта функция постепенно снижается. При этом происходит снижение уровня половых гормонов, ухудшение сексуальной функции и показателей сперматогенеза, возрастает вероятность неблагоприятных исходов беременностей, происходят мутации спермы *de novo* (растут на 4% в год), а также хромосомные анеуплоидии и врожденные дефекты и заболевания у потомства [15].

С возрастом у мужчины происходит сокращение объема спермы, ухудшается подвижность и морфология сперматозоидов. И хотя их концентрация достоверно не меняется, уменьшается общее количество. Причиной этих возрастных изменений становятся, прежде всего, накопленные сопутствующие заболевания: сосудистая недостаточность (диабет, артериальная гипертензия), хронические инфекции (простатит и др.), ожирение, гормональная недостаточность, гонадотоксины [16].

Также у мужчин увеличивается количество сперматозоидов с ядерными большими вакуолями, значительно возрастает степень фрагментации ДНК, что может приводить к репродуктивным потерям. Поэтому возраст не только матери, но и отца влияет на репродуктивные способности пары [17].

При этом необходимо учесть, что пожилой возраст является фактором риска осложнений SARS-CoV-2, а тяжелую форму SARS-CoV-2 можно лечить неспецифическими противовирусными препаратами с возможными гонадотоксическими эффектами [18].

Поэтому пациенты, планирующие детей в позднем возрасте, обеспокоены опасностью инфицирования SARS-CoV-2 и тем, как эта инфекция способна повлиять на фертильность.

Однако и для молодых пациентов SARS-CoV-2 несет значительные риски, связанные с комплексным влиянием на фертильность. Так, в исследовании с участием 300 пациентов 18–75 лет с SARS-CoV-2 было наглядно продемонстрировано, что немаловажным механизмом, возникающим при гипоксемической дыхательной недостаточности, связанной с SARS-CoV-2, является воспалительная реакция и окислительный стресс. Четкой корреляции между возрастом испытуемых и выраженной оксидативной повреждений при этом не прослеживалось².

Кроме оксидативного стресса, вызванного вирусами и цитокиновыми реакциями, характерными для SARS-CoV-2, негативное влияние на фертильность оказывают гипертермия [19] и противовирусные препараты, обладающие генотоксичностью [20, 21].

Вышеизложенное определяет потенциальную стратегию лечения и реабилитации, включающую антиоксидантную терапию: дополнительное использование антиоксидантов и витаминных комплексов может модулировать иммунный ответ хозяина и смягчать «цитокиновый штурм».

БОРЬБА С ОКСИДАТИВНЫМ СТРЕССОМ

Хорошо известно, что причиной многих проблем с фертильностью является оксидативный стресс – широко распространенное патологическое состояние, признаки которого можно обнаружить у большинства мужчин с бесплодием. Это повреждение активными формами кислорода клеток сперматогенеза (прежде всего – сперматозоидов), при этом источниками оксидативного стресса могут быть и сами сперматозоиды, и лейкоциты спермы.

Причины оксидативного стресса различны. Это и сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, сердечно-сосудистые и системные, а также онкологические заболевания, и влияние неблагоприятных факторов образа жизни, курение, ожирение, алкоголизм, употребление наркотических и психотропных веществ. Все это

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04466657?term=Antioxidant&cond=covid&draw=2&rank=2>

может приводить к значительному снижению репродуктивного потенциала мужчины.

Почему же сперматозоиды так уязвимы перед оксидативным стрессом? Сперматозоид – это клетка, представляющая собой ядро, несущее генетический материал, снабженное жгутиком, который обеспечивает подвижность. Мембранны сперматозоидов содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот, и когда оксидативный стресс повреждает мемрану, снижается их подвижность. Сперматозоиды почти не имеют собственной антиоксидантной системы в цитоплазме, поэтому их ДНК беззащитна перед прямым воздействием активных форм кислорода. Но в семенной плазме (жидкости, окружающей сперматозоиды) содержатся защитные факторы. Поэтому с активными формами кислорода и свободными радикалами можно бороться, применяя антиоксидантную терапию.

В одной из работ французских авторов в 2014 г. изложена стратегия по оптимизации фертильности: предлагается оптимизировать образ жизни, а также устраниТЬ варикоцеле и/или применять антиоксидантную терапию [15]. Она включена в рекомендации Европейской ассоциации урологов года как терапия, улучшающая результаты ВРТ. А по данным обзора Cochrane 2014 г., употребление в пищу антиоксидантов и микроэлементов способствует повышению шансов на зачатие у субфертильных пар. При этом в исследованиях указывается на отсутствие увеличения риска репродуктивных потерь [22].

Следует сказать, что антиоксидантная терапия при наличии оксидативного стресса в первую очередь влияет на подвижность и концентрацию сперматозоидов, что повышает у пары шансы на возможность наступления естественной беременности. В то же время она практически не влияет на морфологию сперматозоидов.

В терапии субфертильных пар у андрологов широко используется комбинированный препарат Андродоз на основе биологически активных веществ, витаминов и микроэлементов. Эти компоненты обладают антиоксидантным действием и могут улучшать качество сперматогенеза и сперматозоидов. Андродоз содержит L-аргинин, L-карнитин, L-карнозин, коэнзим Q10, глицирризиновую кислоту, цинк, витамин Е, витамин А и селен в дозах, которые при рекомендованном режиме приема по 4 капсулы в день могут обеспечить 12–80% от уровня суточного потребления.

Особый интерес представляют результаты лечения комплексом Андродоз мужчин, которым впоследствии с целью преодоления бесплодия применяли ВРТ. Одним из инструментов, направленных на повышение эффективности ВРТ, является тест на связывание с гиалуроновой кислотой (НВА-тест), который позволяет провести отбор зрелых и функционально состоятельных сперматозоидов, готовых к оплодотворению яйцеклетки. Изучение влияния терапии Андродозом на показатели НВА-теста и наступление беременности в протоколах ВРТ было проведено А.Ю. Поповой, Р.И. Овчинниковым и С.И. Гамидовым в 2019 г. [23].

При этом оказалось, что после приема препарата доля пациентов с нормальной концентрацией сперматозоидов в эякуляте увеличилась с 68% до 76%, отмечалась положительная динамика подвижности сперматозоидов у пациентов, имевших значения этого показателя до лечения в пределах 15–32%, и увеличение количества морфологически нормальных форм сперматозоидов. В то же время показатели оценки НВА-теста и частота наступления беременности после первой попытки применения ВРТ у мужчин, получивших лечение, оказались значительно более высокими по сравнению с аналогичными показателями у не получавших Андродоз мужчин в контрольной группе. Это позволило авторам рекомендовать терапию Андродозом для усиления воздействия на функциональную способность сперматозоидов и повышения частоты положительных исходов программ ВРТ.

SARS-CoV-2 И ТЕСТОСТЕРОН

Одним из главных вопросов, касающихся влияния коронавируса на мужское здоровье, является взаимодействие между SARS-CoV-2 и тестостероном. Поскольку мужчины болеют коронавирусной инфекцией в 1,5 раза чаще, чем женщины, и среди мужчин наблюдается более высокая летальность во всех возрастных группах, эти факты требуют определенных объяснений. Есть наблюдения, где показано, что концентрация тестостерона в плазме снижается как с возрастом, так и при наличии сопутствующих заболеваний, таких как диабет, ожирение и обструктивное апноэ сна [24].

Следует понимать, что SARS-CoV-2 инфицирует альвеолярные эпителиальные клетки легких, используя в качестве входа рецептор ACE2. Этот рецептор содержится в клетках Лейдига, что подразумевает возможное участие яичка и тестостерона в патогенезе COVID-19 [25].

Усугубляет ли низкое содержание тестостерона коронавирусную инфекцию? Информация, которая существует на сегодняшний день по этому вопросу, противоречива [26].

Есть данные, что низкий уровень тестостерона приводит к большей частоте случаев заражения и увеличению тяжести заболевания коронавирусной инфекцией, поскольку провоспалительные цитокины играют центральную роль в прогрессировании инфекции COVID-19, а наличие гипогонадизма исходно связано с повышением провоспалительных цитокинов. По мнению авторов данного исследования, снижение активности цитокинов или их рецепторов является одним из вариантов лечения пациентов, поскольку тестостерон способен снижать количество IL-6, факторов некроза опухоли и других провоспалительных цитокинов [27].

Также тестостерон может играть важную роль в каскаде событий, приводящих к прогрессированию инфекции COVID-19 вследствие «цитокинового шторма». А подавление экспрессии ACE2 воспалительными цитокинами может увеличивать смертность от COVID-19 [28].

Но в то же время существуют и противоположные данные: предполагается, что высокий уровень тесто-

стерона усугубляет течение коронавирусной инфекции. Существует так называемая «тестостероновая теория» развития инфекции, связанная с активацией андрогенных рецепторов транскрипции трансмембранный протеазы серина 2 типа (TMPRSS2), которая способна расщеплять рецепторы к АПФ-2 для усиленного проникновения вируса [29]. Модуляция экспрессии трансмембранный протеазы серина 2 типа тестостероном способствует преобладанию у мужчин инфекции COVID-19 [30].

Трансмембранный протеаза серина 2 типа экспрессируется и на легочном уровне. Таким образом, некоторые авторы предполагают, что использование ее ингибиторов (в т.ч. препаратов для лечения рака предстательной железы (РПЖ)) представляет собой привлекательную цель для лечения COVID-19 [31, 32].

Однако это – только гипотеза, которая может и не подтвердиться, поэтому необходимы дальнейшие исследования. Сегодня ведутся работы, которые оценивают терапевтический и профилактический потенциал лекарств, нацеленных на андрогенную активность: речь идет об ингибиторах андрогенных рецепторов, ингибиторах стероидогенеза, ингибиторах 5-α редуктазы, которые широко используются в терапии пациентов с ДГПЖ [33].

Одно из нашумевших исследований, проведенных в мае этого года в Италии, было посвящено подавлению андрогенов и риску развития инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В нем участвовало более 4 тыс. мужчин с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. По итогам этой работы оказалось, что пациенты с РПЖ, получавшие андроген-депривационную терапию, имели значительно более низкий риск инфицирования по сравнению с пациентами, которые не получали андрогенную блокаду. Разница была обнаружена при сравнении этих пациентов с пациентами с другими типами рака: при этом у больных с онкологическими заболеваниями риск инфицирования SARS-CoV-2 был выше, а пациенты с РПЖ, получавшие андроген-депривационную терапию, оказались частично защищены от инфекции SARS-CoV-2 [34].

Выяснение роли тестостерона в борьбе с инфекцией COVID-19 является насущной проблемой, и этому будут посвящены дальнейшие исследования.

ПРОЕКТ PROTEGGIMI

Скоро будет опубликован протокол международного исследования по влиянию SARS-CoV-2 на здоровье мужчин (PROTEGGIMI) [35].

Список литературы

1. Simoni M., Hofmann M.C. The COVID-19 pandemics: Shall we expect andrological consequences? A call for contributions to ANDROLOGY. *Andrology*. 2020;8(3):528–529. doi: 10.1111/andr.12804.
2. Illiano E., Trama F., Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? *Andrology*. 2020;52(6):e13654. doi: 10.1111/and.13654.
3. Zhao J. M., Zhou G. D., Yan-Ling S., Wang S.S., Yang J.F., Meng E.H. et al. Clinical pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome.

Задачи проекта:

1. Разработка международного (европейского) реестра данных, предоставляющего информацию о демографических, эпидемиологических и патологических/функциональных результатах лабораторно подтвержденного SARS-CoV-2 у мужчин, а также о здоровых контрольных группах того же этнического происхождения и возраста.
2. Оценка гормональной среды у пациентов (в зависимости от возраста, этнической принадлежности, сопутствующих заболеваний, ИМТ, симптомов, терапевтических подходов и результатов), а также в сопоставимых по возрасту здоровых контрольных группах.
3. Изучение геномного профиля мужчин с подтвержденным SARS-CoV-2.
4. Разработка системы культивирования *in vitro* для изучения воздействия тестостерона на различные ткани, включая человеческий ACE2 в яичке, репродуктивном тракте, эпителиальных и эндотелиальных клетках легких.
5. Разработка модели на животных, которая может повторять различия в показателях общих результатов в зависимости от пола (женщины и мужчины).
6. Исследование изменений качества спермы, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, как биологического маркера общего мужского здоровья и мужского репродуктивного потенциала.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России обладает всеми современными возможностями диагностики и лечения любых нарушений, в т. ч. при инфекции SARS-CoV-2. В ФГБУ НМИЦ АГП успешно функционируют 25 лабораторий, выполняющих любые исследования на высочайшем уровне и по всем международным стандартам. Все желающие могут присоединиться к этому проекту. Если у вас будут какие-либо трудности с лабораторной частью, то мы приглашаем к сотрудничеству с лабораториями и отделением андрологии и урологии нашего центра, которому в этом году исполняется 10 лет.

Многие андрологи во всем мире и в нашей стране обеспокоены последствиями инфекции SARS-CoV-2 для своих пациентов. Мы приветствуем обмен мнениями по всем андрологическим аспектам эпидемии COVID-19 и приглашаем всех заинтересованных специалистов для дискуссии, проведения клинических и фундаментальных исследований, а также выработки дальнейшей тактики ведения пациентов в создавшейся ситуации.



Поступила / Received 10.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2020

Принята в печать / Accepted 15.09.2020

Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2003;17(3):217–221.
Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340561/>.

4. Ding Y., Zhang Q., Zhongxi H., Huang Z., Che X., Hou J. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathology*. 2004;203(2):622–630. doi: 10.1002/path.1560.

5. Song C., Wang Ya., Li W., Hu B., Chen G., Xia P. et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod.* 2020;103(1):4–6. doi: 10.1093/biolre/ioaa050.
6. Li D., Jin M., Bao P., Zhao W., Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e208292.2020. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
7. Mallapaty S. How sewage could reveal true scale of coronavirus outbreak. *Nature.* 2020;580(7802):176–177. doi: 10.1038/d41586-020-00973-x.
8. Esteves S.C., Lombardo F., Garrido N., Alvarez J., Zini A., Colpi G.M. et al. SARS-CoV-2 pandemic and repercussions for male infertility patients: A proposal for the individualized provision of andrological services. *Andrology.* 2020;00:1–9. doi: 10.1111/andr.12809.
9. Xu R., Centola G.M., Tanrikut C. Genitourinary cancer patients have worse baseline semen parameters than healthy sperm bankers. *Andrology.* 2019;7(4):449–453. doi: 10.1111/andr.12602.
10. Agarwal A., Hamada A., Esteves S.C. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. *Nat Rev Urol.* 2012;9(12):678–690. doi: 10.1038/nrurol.2012.197.
11. Esteves S.C., Miyaoka R., Roque M., Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2016;18(2):246–253. doi 10.4103/1008-682X.169562.
12. Pasqualotto F.F., Sobreiro B.P., Hallak J., Pasqualotto E.B., Lucon A.M. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocelectomy repair: an update. *Fertil Steril.* 2006;85(5):635–639. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.043.
13. Jennings M.O., Owen R.C., Keefe D., Kim E.D. Management and counseling of the male with advanced paternal age. *Fertil Steril.* 2017;107(2):324–328. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.018.
14. Bertoncelli Tanaka M., Agarwal A., Esteves S.C. Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? *Panminerva Med.* 2019;61(2):138–151. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03512-7.
15. Belloc S., Hazout A., Zini A., Merviel P., Cabry R., Chahine H. et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas.* 2014;78(1):22–29. doi: 0.1016/j.maturitas.2014.02.011.
16. Zini A., Albert O., Robaire B. Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards. *Andrology.* 2014;2(3):322–325. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00193.x.
17. Moskovtsev S.I., Mullen J.B., Lecker I., Jarvi K., White J., Roberts M., Lo K.C. Frequency and severity of sperm DNA damage in patients with confirmed cases of male infertility of different aetiologies. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(6):759–763. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.002.
18. Dröbnis E.Z., Nangia A.K. Antivirals and Male Reproduction. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1034:163–178. doi: 10.1007/978-3-319-69535-8_11.
19. Виноградов И.В., Живулько А.Р., Королев С.В. Инфекции добавочных половых желез: механизмы влияния на мужскую fertильность. *Вестник урологии.* 2019;7(4):43–48. doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-4-43-48.
20. Жанатав А.К., Боровская Т.Г., Щербакова В.С., Рудой Б.А., Вычужанина А.В., Григорьева В.А. и др. Оценка генотоксичности препарата Кагоцел. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018;166(12):690–669. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2018/12/1263>.
21. Маличенко Н.В., Кошкина Д.О., Коровина А.Н., Герасимова Н.С., Кирличников М.П., Студитский В.М., Феофанов А.В. Влияние госпитала на структуру нуклеосом. *Вестник Московского университета. Серия 16.*
22. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J., Yazdani A., Stankiewicz M.T., Hart R.J. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub3.
23. Попова А.Ю., Овчинников Р.И., Гамидов С.И. Антиоксидантная терапия улучшает показатели НВА-теста у мужчин с бесплодием при подготовке к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО/ИКСИ). *Урология.* 2019;(1):90–96. doi: 10.18565/urology.2019.1.90–96.
24. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R., Hayes F.J., Hodis H.N., Matsumoto A.M. et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715–1744. doi: 10.1210/jc.2018-00229.
25. Douglas G.C., O'Bryan M.K., Hedger M.P., Lee D.K., Yarski M.A., Smith A.I., Lew R.A. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology.* 2004;145(10):4703–4711. doi: 10.1210/en.2004-0443.
26. Pozzilli P., Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism.* 2020;108:154252. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154252.
27. Mohamad N.Y., Wong S.K., Wan Hasan W.N., Jolly J.J., Nur-Farhana M.F., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male.* 2019;22(2):129–140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487.
28. Chen J., Jiang Q., Xia X., Liu K., Yu Z., Tao W. et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020;19(7):e13168. doi: 10.1111/acel.13168.
29. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* 2014;88(2):1293–1307. doi: 10.1128/JVI.02202-13.
30. Stopack K.H., Mucci L.A., Antonarakis E.S., Nelson P.S., Kantoff P.W. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? *Cancer Discov.* 2020;10(6):779–782. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0451.
31. Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T., Kahn N.C., Schneider M.A., Muley T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* 2020;39(10):e105114. doi: 10.1525/embj.20105114.
32. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
33. Wambier C.G., Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):308–309. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032.
34. Montopoli M., Zumerle S., Vettori R., Rugge M., Zorzi M., Catapano C.V. et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol.* 2020;31(8):1040–1045. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.
35. Salonia A., Corona G., Giwercman A., Maggi M., Minhas S., Nappi R.E. et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. *Andrology.* 2020;00:1–4. doi: 10.1111/andr.12811.

References

- Simoni M., Hofmann M.C. The COVID-19 pandemics: Shall we expect andrological consequences? A call for contributions to ANDROLOGY. *Andrology.* 2020;8(3):528–529. doi: 10.1111/andr.12804.
- Illiano E., Trama F., Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? *Andrology.* 2020;52(6):e13654. doi: 10.1111/and.13654.
- Zhao J. M., Zhou G. D., Yan-Ling S., Wang S.S., Yang J.F., Meng E.H. et al. Clinical pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2003;17(3):217–221. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340561/>.
- Ding Y., Zhang Q., Zhongxi H., Huang Z., Che X., Hou J. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathology.* 2004;203(2):622–630. doi: 10.1002/path.1560.
- Song C., Wang Ya., Li W., Hu B., Chen G., Xia P. et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod.* 2020;103(1):4–6. doi: 10.1093/biolre/ioaa050.
- Li D., Jin M., Bao P., Zhao W., Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e208292.2020. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
- Mallapaty S. How sewage could reveal true scale of coronavirus outbreak. *Nature.* 2020;580(7802):176–177. doi: 10.1038/d41586-020-00975-x.
- Esteves S.C., Lombardo F., Garrido N., Alvarez J., Zini A., Colpi G.M. et al. SARS-CoV-2 pandemic and repercussions for male infertility patients: A proposal for the individualized provision of andrological services. *Andrology.* 2020;00:1–9. doi: 10.1111/andr.12809.
- Xu R., Centola G.M., Tanrikut C. Genitourinary cancer patients have worse baseline semen parameters than healthy sperm bankers. *Andrology.* 2019;7(4):449–453. doi: 10.1111/andr.12602.
- Agarwal A., Hamada A., Esteves S.C. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. *Nat Rev Urol.* 2012;9(12):678–690. doi: 10.1038/nrurol.2012.197.
- Esteves S.C., Miyaoka R., Roque M., Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2016;18(2):246–253. doi 10.4103/1008-682X.169562.

12. Pasqualotto F.F., Sobreiro B.P., Hallak J., Pasqualotto E.B., Lucon A.M. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocelectomy repair: an update. *Fertil Steril.* 2006;85(3):635–639. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.043.
13. Jennings M.O., Owen R.C., Keefe D., Kim E.D. Management and counseling of the male with advanced paternal age. *Fertil Steril.* 2017;107(2):324–328. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.018.
14. Bertoncelli Tanaka M., Agarwal A., Esteves S.C. Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? *Panminerva Med.* 2019;61(2):138–151. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03512-7.
15. Belloc S., Hazout A., Zini A., Merviel P., Cabry R., Chahine H. et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas.* 2014;78(1):22–29. doi: 0.1016/j.maturitas.2014.02.011.
16. Zini A., Albert O., Robaire B. Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards. *Andrology.* 2014;2(3):322–325. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00193.x.
17. Moskvtsev S.I., Mullen J.B., Lecker I., Jarvi K., White J., Roberts M., Lo K.C. Frequency and severity of sperm DNA damage in patients with confirmed cases of male infertility of different aetiologies. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(6):759–763. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.002.
18. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Antivirals and Male Reproduction. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1034:163–178. doi: 10.1007/978-3-319-69535-8_11.
19. Vinogradov I.V., Zhivilko A.R., Korolev S.V. Male Accessory Glands Infections: Mechanisms of Influence on Male Fertility. *Vestnik urologii = Urology Herald.* 2019;7(4):43–48. (In Russ.) doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-4-43-48.
20. Zhanataev A.K., Borovskaya T.G., Shcherbakova V.S., Rudoy B.A., Vychuzhanina A.V., Grigoreva V.A. et al. Evaluation of the genotoxicity of the drug Kagocel. *Bulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;166(12):690–669. (In Russ.) Available at: <http://iramn.ru/journals/bbm/2018/12/1263>.
21. Malyuchenko N.V., Koskhina D.O., Korovina A.N., Gerasimova N.S., Kirpichnikov M.P., Studitsky V.M., Feofanov A.V. Effect of gossypol on nucleosome structure. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya = Herald of Moscow University. Series 16. Biology.* 2020;75(3):170–175. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-bio-msu.elpub.ru/jour/article/view/901/522#>.
22. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J., Yazdani A., Stankiewicz M.T., Hart R.J. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub3.
23. Popova A.Yu., Ovchinnikov R.I., Gamidov S.I. Antioxidant therapy improves the results of HBA-test in infertile men during a preparation for assisted reproductive technology (IVF/ICSI). *Urologija = Urology.* 2019;(1):90–96. (In Russ.) doi: 10.18565/urology.2019.1.90-96.
24. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R., Hayes F.J., Hodis H.N., Matsumoto A.M. et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715–1744. doi: 10.1210/jc.2018-00229.
25. Douglas G.C., O'Bryan M.K., Hedger M.P., Lee D.K., Yarski M.A., Smith A.I., Lew R.A. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology.* 2004;145(10):4703–4711. doi: 10.1210/en.2004-0443.
26. Pozzilli P., Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism.* 2020;108:154252. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154252.
27. Mohamad N.V., Wong S.K., Wan Hasan W.N., Jolly J.J., Nur-Farhana M.F., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male.* 2019;22(2):129–140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487.
28. Chen J., Jiang Q., Xia X., Liu K., Yu Z., Tao W. et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020;19(7):e13168. doi: 10.1111/acel.13168.
29. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* 2014;88(2):1293–1307. doi: 10.1128/JVI.02202-13.
30. Stopsack K.H., Mucci L.A., Antonarakis E.S., Nelson P.S., Kantoff P.W. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? *Cancer Discov.* 2020;10(6):779–782. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0451.
31. Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T., Kahn N.C., Schneider M.A., Muley T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* 2020;39(10):e105114. doi: 10.1525/embj.20105114.
32. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
33. Wambier C.G., Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):308–309. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032.
34. Montopoli M., Zumerle S., Vettor R., Rugge M., Zorzi M., Catapano C.V. et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol.* 2020;31(8):1040–1045. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.
35. Salonia A., Corona G., Giwercman A., Maggi M., Minhas S., Nappi R.E. et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. *Andrology.* 2020;00:1–4. doi: 10.1111/andr.12811.

Вклад авторов

Концепция статьи – Овчинников Р.И., Гамидов С.И.

Написание текста – Овчинников Р.И., Ижбаев С.Х.

Обзор литературы – Овчинников Р.И., Ижбаев С.Х., Попова А.Ю.

Contribution of authors

Concept of article – Ruslan I. Ovchinnikov, Safail I. Gamidov

Text development – Ruslan I. Ovchinnikov, Sergey Kh. Izbaev

Literature review – Ruslan I. Ovchinnikov, Sergey Kh. Izbaev, Alina Yu. Popova

Информация об авторах:

Овчинников Руслан Игоревич, к.м.н., заведующий по клинической работе 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; e-mail: riodoc@rambler.ru, r_ovchinnikov@oparina4.ru

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

Попова Алина Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник 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; e-mail: Alina-dock@ya.ru

Ижбаев Сергей Хасанович, к.м.н., уролог, андролог, врач ультразвуковой диагностики 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; e-mail: izhbaev-sergei@mail.ru

Information about the authors:

Ruslan I. Ovchinnikov, Cand. of Sci. (Med.), Head of Clinical Affairs, Department of Andrology and Urology, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: riodoc@rambler.ru, r_ovchinnikov@oparina4.ru

Safail I. Gamidov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Andrology and Urology, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of Department of Urology and Operative Nephrology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: safargamidov@yandex.ru

Alina Yu. Popova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Andrology and Urology, 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, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Alina-dock@ya.ru

Sergey Kh. Izhbaev, Cand. of Sci. (Med.), urologist, andrologist, ultrasound specialist, Department of Andrology and Urology, 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, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: izhbaev-sergei@mail.ru

Оптимизация переноса одного эмбриона с использованием time-lapse-микроскопии в программах ЭКО и ИКСИ

Н.В. Сараева^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0222-1803, e-mail: kuzichkina@gmail.com

Н.В. Спиридонова², ORCID: 0000-0003-3390-8034, e-mail: nvspiridonova@mail.ru

М.Т. Тугушев^{1,2}, e-mail: m.tugushev@yahoo.com

О.В. Шурыгина^{1,2}, e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

А.И. Синицына^{1,2}, e-mail: anastasiasinitsyna@gmail.com

¹ Медицинская компания ИДК, группа компаний «Мать и Дитя»; 443045, Россия, Самара, ул. Энтузиастов, д. 29

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Совершенствование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за последние годы привело к повышению частоты имплантации эмбрионов человека, что привело к повышению частоты многоплодной беременности. Дифференцированный подход к переносу одного качественного эмбриона позволяет снизить риск многоплодной беременности при сохранении показателя клинической беременности. Time-lapse-микроскопия (TLM) является новым направлением выбора эмбриона на перенос.

Цель исследования. Оценить эффективность использования TLM при переносе одного эмбриона на пятье сутки культивирования в программах ЭКО и ИКСИ.

Материалы и методы. В исследование включено 743 женщины с бесплодием с переносом одного эмбриона в программах ЭКО и ИКСИ. У 282 пациенток выбор и перенос эмбриона проведен с использованием системы TLM (группа исследования); у 461 пациентки с использованием традиционного культивирования (группа контроля). Проведена оценка качества переносимых эмбрионов, частоты наступления клинической беременности и частоты родов.

Результаты. Группы не различались по доле циклов ЭКО и ИКСИ, среднему возрасту, фактору бесплодия. В группе исследования была выше доля эмбрионов отличного качества на перенос (р = 0,001), выше доля циклов с элективным переносом эмбриона (р = 0,001) и выше доля циклов с криоконсервацией эмбрионов (р < 0,001). В группе неэлективного переноса одного эмбриона при применении TLM показатель частоты клинической беременности был на 10% выше по сравнению с группой контроля (р = 0,03). Показатель частоты родов не отличался между группой TLM и группой традиционного культивирования в зависимости от вида переноса эмбриона.

Заключение. Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что использование time-lapse-микроскопии может повышать эффективность программы ЭКО и ИКСИ. Непрерывный мониторинг с короткими промежутками времени дает больше информации о развитии эмбрионов по сравнению со стандартной ежедневной оценкой.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, ЭКО, перенос одного эмбриона, элективный перенос бластоциты, time-lapse-микроскопия

Благодарности. Авторы благодарят М.В. Комарову, к.б.н., доцента Самарского национального исследовательского университета, за помощь в проведении статистического анализа.

Для цитирования: Сараева Н.В., Спиридонова Н.В., Тугушев М.Т., Шурыгина О.В., Синицына А.И. Оптимизация переноса одного эмбриона с использованием time-lapse-микроскопии в программах ЭКО и ИКСИ. *Медицинский совет*. 2020;(13):188–194. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-188-194.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of a single-embryo transfer by using time-lapse microscopy in IVF and ICSI programs

Natalia V. Saraeva^{1,2}, ORCID: 0000-0003-0222-1803, e-mail: kuzichkina@gmail.com

Natalia V. Spiridonova², ORCID: 0000-0003-3390-8034, e-mail: nvspiridonova@mail.ru

Marat T. Tugushev^{1,2}, e-mail: m.tugushev@yahoo.com

Oksana V. Shurygina^{1,2}, e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Anastasia I. Sinitsyna^{1,2}, e-mail: anastasiasinitsyna@gmail.com

¹ IDK Medical Company, group of the companies “Mother and Child”; 29, Enthusiasts St., Samara, 443045, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Due to refinements of assisted reproductive technology, the number of multiple pregnancies has increased substantially. Therefore, transfer of a single embryo, as opposed to multiple embryos, is a top-priority task in ART-based infertility treatment. Time-lapse microscopy (TLM) is a tool for selecting quality embryos for transfer.

The aim of the study was to assess the outcomes of single-embryo transfer following embryo incubation in a TLM-equipped incubator in patients undergoing IVF and ICSI.

Methods. The study was carried out in 743 infertile women. Single-embryo transfer following incubation in a TLM-equipped incubator was performed in 282 patients, who formed the main group; the control group consisted of 461 patients undergoing single-

embryo transfer following a traditional culture and embryo selection procedure. We assessed the quality of transferred embryos, the rates of clinical pregnancy and live birth rates.

Results. The groups did not differ in the proportion of IVF and ICSI cycles, terms of age and infertility factors. In the study group, there was a higher proportion of excellent quality embryos for transfer ($p = 0.001$), a higher proportion of cycles with elective embryo transfer ($p = 0.001$) and a higher proportion of cycles with cryopreservation of embryos ($p < 0.001$). In the subgroup of non-elective embryo transfer with using of TLM, the clinical pregnancy rate was 10% higher than in the control group ($p = 0.03$). The live birth rates did not differ between the TLM group and the conventional culture group depending on the type of embryo transfer.

Conclusion. Our studies show that the use of time-lapse microscopy can increase the effectiveness of IVF and ICSI programs. Continuous monitoring with short intervals provides more information about the development of embryos than the standard daily assessment.

Keywords: assisted reproductive technology, IVF, single-embryo transfer, elective blastocyst transfer, time-lapse microscopy

Acknowledgements. The authors thank M.V. Komarova, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of Samara National Research University, for her help with the statistical analysis.

For citation: Saraeva N.V., Spiridonova N.V., Tugushev M.T., Shurygina O.V., Sinitsyna A.I. Optimization of a single-embryo transfer by using time-lapse microscopy in IVF and ICSI programs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):188–194. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-188-194.

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

ВВЕДЕНИЕ

Целью репродуктивной медицины является помочь супружеским парам с бесплодием в рождении здорового ребенка. В программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) примером сочетания эффективности и безопасности лечения может являться показатель однoplодной беременности и родов на начало лечения [1, 2]. Нет сомнений в том, что основным осложнением программ ВРТ является высокая частота многоплодной беременности, которая отвечает за значительную часть финансовых затрат и проблем со здоровьем. В эпоху осознания затрат на здравоохранение в программах ВРТ целесообразно проведение переноса одного эмбриона (SET-single embryo transfer). Для пациентов с хорошим прогнозом наступления беременности перенос одного эмбриона отличного или хорошего качества снижает риск многоплодной беременности [3–5]. Последовательный SET включает в себя проведение селективного переноса одного свежего эмбриона, криоконсервации дополнительных эмбрионов для последующего использования, а затем проведение размороженного цикла SET, если свежий цикл не приводил к беременности и родам. Для повышения вероятности наступления беременности и родов первостепенное значение имеет возможность выбора эмбриона с наивысшим потенциалом имплантации. Благодаря этому можно сократить время до достижения беременности и повысить кумулятивный показатель наступления беременности в расчет на один цикл стимуляции [6].

С момента возникновения технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) морфологическая оценка эмбрионов человека была основным методом оценки развития и выбора эмбрионов при переносе. Использование морфологических классификаций на практике оказалось более трудным, чем ожидалось, из-за высокодинамичного характера развития эмбриона в период преимплантации. Так, например, морфологическая оценка качества эмбриона в 8 ч утра на вторые сутки развития может измениться через несколько часов [7]. Следовательно, чрезвычайно сложно интерпретировать данные

морфологии без оценки развития эмбриона в динамике, с анализом морфологии в разные промежутки времени.

Time-lapse-микроскопия, или TLM (электронная микроскопия с временным интервалом), является современным методом выбора эмбриона с максимальным потенциалом имплантации. Технология позволяет проводить неинвазивное наблюдение за эмбрионами без необходимости удалять эмбрионы из оптимальных условий культивирования. Благодаря этой методике возможна оценка морфологии эмбрионов в динамике, с интервалом в 10–15 мин [8–10].

В настоящее время получены противоречивые данные о результатах использования TLM. В текущих ретроспективных и проспективных исследованиях показано как преимущество этой технологии с многообещающими результатами [11–14], так и отсутствие различий по сравнению с традиционной морфологической оценкой качества эмбрионов [15, 16].

Цель исследования – оценить преимущества использования time-lapse-микроскопии при переносе одного эмбриона в программах ЭКО и ИКСИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 743 женщины с бесплодием с переносом одного эмбриона в программах ЭКО и ИКСИ на базе ЗАО «Медицинская компания ИДК» (г. Самара) в 2013–2015 гг.

Произведен статистический анализ 743 клинических и эмбриологических протоколов пациенток с помощью статистического пакета SPSS21, номер лицензии 20130626-3 (An IBM Company; США) и Microsoft Excel (Microsoft; США). Использованы описательные методы статистики, для сравнения групп применяли ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна–Уитни–Вилкоксона с поправкой Бонферрони (количественные признаки, 3 и более групп) и критерий хи-квадрат Пирсона (номинальные признаки). Критерии включения в исследование: программа ЭКО и программа ИКСИ; циклы с использованием

собственных ооцитов; перенос одного эмбриона на пять сутки культивирования; толщина эндометрия 8 мм и более на день переноса эмбриона. Критерии исключения: циклы с использованием донорских ооцитов; циклы с переносом размороженного эмбриона; перенос эмбрионов на третьи сутки культивирования; перенос двух эмбрионов; толщина эндометрия менее 8 мм на день переноса эмбриона.

В группу исследования вошло 282 пациентки с переносом одного эмбриона с использованием системы time-lapse-микроскопии. Группу контроля составили 461 пациентка с переносом одного эмбриона с использованием метода традиционного культивирования и выбора эмбриона для переноса.

Эмбриологический этап программы в группе исследования проводили с использованием видеосистемы наблюдения за развитием эмбрионов Primo vision (Vitrolife; Швеция). В обеих группах для оценки качества эмбрионов использовали буквенно-цифровую систему, разработанную D.K. Gardner и W.B. Schoolcraft в 1999 г. [17]. Бластоциты градации AA, AB, BA оценивали как эмбрионы отличного качества; бластоциты градации BB оценивали как эмбрионы хорошего качества; бластоциты градации AC, CA, BC, CB, CC оценивали как эмбрионы удовлетворительного качества.

По типу переноса эмбриона в каждой группе были выделены две подгруппы: подгруппа с неэлективным переносом одного эмбриона на пять сутки культивирования (подгруппа 5SET: 178 пациенток в группе исследования, 346 – в группе контроля) и подгруппа с элективным переносом одного эмбриона на пять сутки культивирования (подгруппа 5eSET: 104 пациентки в группе исследования, 115 – в группе контроля). Элективным считали перенос при наличии выбора из двух и более эмбрионов отличного качества.

Дополнительно в группе исследования выбор эмбрионов на перенос проводили на основании их соответствия ключевым морфодинамическим параметрам системы. В качестве ключевых событий деления оценивали параметры: время первого дробления; интервал времени между первым и вторым дроблением; время второго дробления; время третьего дробления; время формирования бластоциты. Если все параметры соответствовали референсным значениям, то такой эмбрион выбирали для переноса (референс-положительный эмбрион; 140 пациенток). В том случае если один или несколько параметров деления не соответствовало референсному значению, выбор эмбриона на перенос осуществляли дополнительно на основании стандартной морфологической оценки (референс-отрицательный эмбрион; 142 пациентки).

В обеих группах культивирование проводили с использованием универсальной среды Continuous Single Culture (Irvine Scientific; USA). Оценку качества эмбрионов на пять сутки культивирования проводили через 116–118 ч после оплодотворения.

Изучаемые параметры: возраст, тип бесплодия, фактор бесплодия, продолжительность бесплодия, качество эмбрионов на перенос, частота клинической беременности, частота родов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы не различались по количеству пациенток в программах ЭКО и ИКСИ. Доля программы ЭКО составила 46,5% в основной группе и 50,3% в контрольной группе, доля программы ИКСИ 53,6 % и 49,7% соответственно ($p > 0,05$).

Средний возраст женщин в основной группе и в группе контроля составил $31,70 \pm 0,24$ и $31,82 \pm 0,20$ лет соответственно ($p > 0,05$). В обеих группах минимальный возраст пациенток был 22 года, максимальный возраст 44 года. В обеих группах большинство женщин находилось в возрасте до 35 лет – 73,8% пациенток в основной группе и 70,9% пациенток в группе контроля ($p > 0,05$).

В основной группе доля женщин с первичным бесплодием составила 48,9%, в группе контроля – 46,6%, вторичное бесплодие было у 51,1% и 53,4% женщин соответственно ($p > 0,05$). Средняя величина порядкового номера настоящей программы составила $1,44 \pm 0,05$ в основной группе и $1,47 \pm 0,04$ в группе контроля ($p > 0,05$).

Изучаемые группы не отличались по факторам бесплодия. В программе ЭКО наиболее частой причиной бесплодия в основной группе и в контрольной группе был трубный фактор (55,7% и 55,4% соответственно) ($p > 0,05$). В программе ИКСИ закономерно на первом месте был мужской фактор бесплодия – 58,1% в основной группе и 50% в группе контроля ($p > 0,05$).

Статистически значимые различия между двумя группами были по средней продолжительности бесплодия ($4,78 \pm 0,19$ лет – в основной группе и $5,43 \pm 0,17$ лет – в группе контроля, $p = 0,025$) и количеству полученных ооцитов на пункцию фолликулов и количеству полученных эмбрионов. Так, среднее количество полученных ооцитов в основной группе составило $10,40 \pm 0,25$, в группе контроля – $8,39 \pm 0,23$ ($p = 0,000$), количество полученных эмбрионов $7,01 \pm 0,20$ – в основной группе и $5,59 \pm 0,16$ – в группе сравнения ($p = 0,000$).

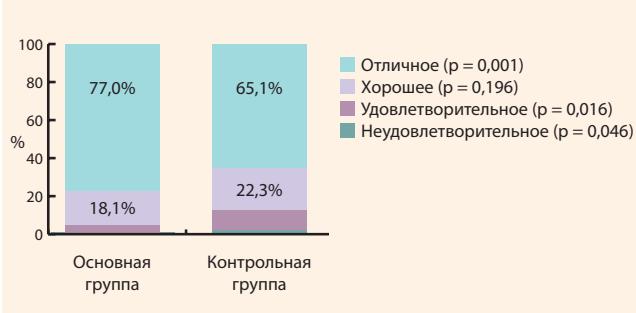
В основной группе мы получили меньшую долю эмбрионов неудовлетворительного ($p = 0,046$) и удовлетворительного качества ($p = 0,016$) и выше долю эмбрионов отличного качества ($p = 0,001$). Доля эмбрионов хорошего качества не отличалась между двумя группами. Таким образом, в основной группе качество эмбрионов на перенос было достоверно выше по сравнению с группой сравнения. В обеих группах в большинстве случаев были перенесены эмбрионы хорошего и отличного качества – 95,1% в основной группе и 87,4% в группе контроля ($p = 0,001$). На рис. 1 показана структура перенесенных эмбрионов по качеству в обеих группах.

Между качеством переносимых эмбрионов и факторами бесплодия в обеих изучаемых группах значимых отличий не было.

Количество циклов с криоконсервацией эмбрионов в основной группе было значимо больше по сравнению с группой контроля – 225 циклов (79,8%) и 305 циклов (66,2%) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2).

Основным показателем эффективности лечения методом ЭКО являются роды. Нами проведен анализ всех

Рисунок 1. Распределение перенесенных эмбрионов по качеству в основной группе и в группе контроля
Figure 1. Embryo quality in the main and control groups



исходов переноса эмбриона в программе ЭКО: отсутствие беременности, потеря беременности и роды (табл.).

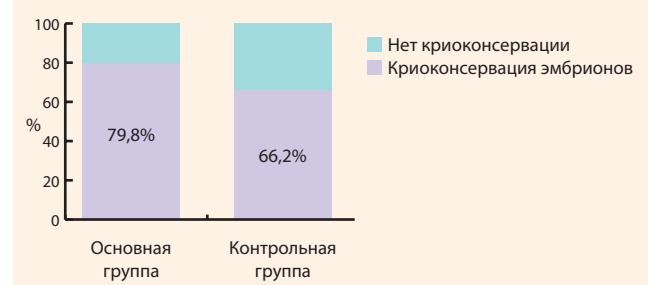
Как видно из табл., частота наступления клинической беременности составила 60,2% в основной группе и 52,9% в группе контроля ($p = 0,057$). Среди всех исходов переноса эмбрионов доля наступивших родов составила 45% в основной группе и 39,9% в группе контроля ($p > 0,05$). Частота всех случаев ранней потери беременности (биохимические беременности, трубные беременности и потери в сроке до 12 нед. гестации) в основной группе составила 14,5%, в группе контроля 12,15% ($p > 0,05$).

Статистически значимых различий в основной группе между подгруппой пациенток с положительным референсным значением перенесенных эмбрионов и подгруппой пациенток с отрицательным референсным значением перенесенных эмбрионов в частоте клинической беременности (65,3% и 56,2% соответственно) и родов (48,4 и 41% соответственно) не было.

Количество циклов с проведением элективного переноса одного эмбриона в основной группе было значимо выше – 104 цикла (36,9%) по сравнению с 115 циклами (25%) в группе контроля ($p = 0,001$).

Так как, по данным литературы, элективный перенос эмбриона повышает вероятность благоприятного исхода переноса [18], был проведен сравнительный анализ

Рисунок 2. Доля циклов с криоконсервацией эмбрионов в основной группе и в группе контроля
Figure 2. The proportion of cycles with embryo cryopreservation in the main group and in the control group



частоты наступления беременности и родов в зависимости от вида переноса.

Как видно из рис. 3, частота клинической беременности в подгруппе элективного переноса эмбриона не различалась между двумя группами и была высокой – 63,7% в основной группе и 62,4% в группе контроля. В подгруппе неэлективного переноса эмбриона показатель частоты клинической беременности был на 10% выше в основной группе ($p = 0,03$).

Однако при проведении сравнительной оценки частоты родов в обеих группах в зависимости от вида переноса эмбриона преимущества использования TLM не было (рис. 4). В подгруппе элективного переноса эмбриона частота родов составила 56,7% в основной группе и 53% в группе контроля ($p = 0,65$), в подгруппе неэлективного переноса – 38,2% и 35,5% соответственно ($p = 0,49$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

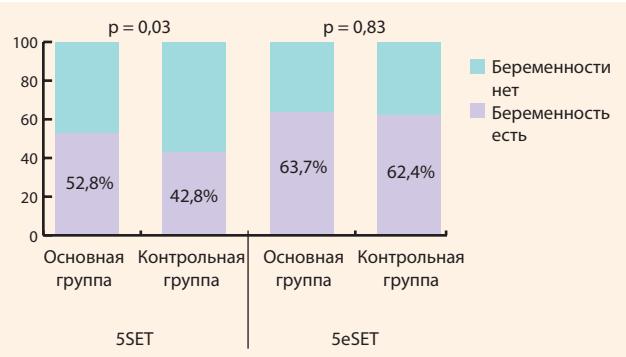
Наши данные по переносу эмбрионов более высокого качества при использовании time-lapse-микроскопии совпадают с данными других исследователей [9, 19].

Отсутствие различий между двумя группами по клиническим характеристикам (возрасту, факторам бесплодия, продолжительности бесплодия) позволяет предпо-

Таблица. Исходы переноса эмбрионов у пациенток основной группы и группы контроля
Table. Outcomes of embryo transfer in the main and control groups

		Основная группа		Контрольная группа		χ^2	P
		Абс.	%	Абс.	%		
Беременность	Нет	112	39,72%	217	47,07%	3,8	0,057
	Да	170	60,28%	244	52,93%		
Исходы	Нет беременности	112	39,72%	217	47,07%	5,5	0,22
	Ранние потери	41	14,54%	56	12,15%		
	Поздние потери	2	0,71%	4	0,87%		
	Преждевременные роды	1	0,35%	5	1,08%		
	Срочные роды	126	44,68%	179	38,83%		
Роды	Нет	155	54,96%	277	60,09%	1,8	0,1
	Да	127	45,04%	184	39,91%		

● **Рисунок 3.** Частота наступления беременности в зависимости от вида переноса эмбриона
Figure 3. Clinical pregnancy rate depending on the type of embryo transfer



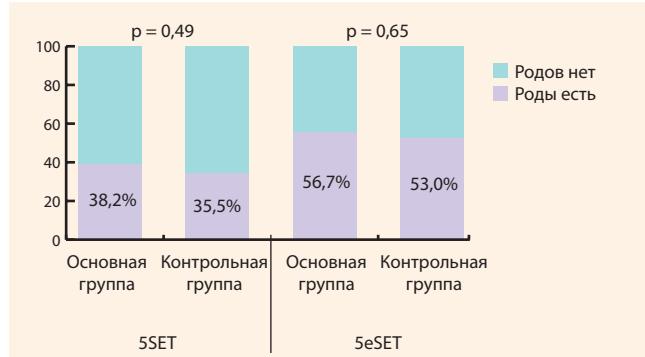
ложить, что большая доля циклов с переносом эмбрионов отличного качества в основной группе может быть связана с отсутствием влияния факторов внешней среды при культивировании в микроскопе с time-lapse. Технология TLM значительно сокращает ручной контакт с культуральными чашками и эмбрионами, оставляя эмбрионы в оптимальных условиях роста [20].

По результатам большого количества исследований за последние 20 лет установлена сильная связь между качеством переносимых эмбрионов и вероятностью наступления беременности. Чем выше морфологическая оценка качества эмбриона, тем выше вероятность клинической беременности [16, 17, 21].

Согласно утвержденной в ЗАО «Медицинская компания ИДК» внутренней инструкции, возраст женщины, качество эмбрионов и порядковый номер программы ЭКО и ИКСИ являются критериями выбора количества переносимых эмбрионов. Пациенткам молодого репродуктивного возраста при первой или второй программе ЭКО и ИКСИ и наличии на перенос эмбриона отличного качества предлагается перенос одного эмбриона. Поэтому не удивительно, что в нашем исследовании в большинстве случаев были пациентки молодого репродуктивного возраста, с неотягощенным «ВРТ-анамнезом» и отличным или хорошим качеством переносимых эмбрионов. У пациенток позднего репродуктивного возраста, при отсутствии беременности в предшествующих программах ЭКО и ИКСИ и/или при получении эмбрионов удовлетворительного качества, как правило, обсуждается перенос двух эмбрионов для повышения вероятности беременности.

Тем не менее наше исследование включало и пациенток с неблагоприятным прогнозом наступления беременности и родов. Это были женщины в возрастной группе ≥ 38 лет – 22 пациентки (7,8%) в основной группе и 48 (10,4%) – в группе контроля, и женщины с переносом эмбрионов неудовлетворительного или удовлетворительного качества – 14 циклов (5%) в основной группе и 58 циклов (12,6%) в группе контроля ($p < 0,05$). В этих случаях перенос одного эмбриона проводился по причине отсутствия других эмбрионов для переноса.

● **Рисунок 4.** Частота родов в зависимости от вида переноса эмбриона
Figure 4. Live birth rates depending on the type of the embryo transfer



Большая доля перенесенных эмбрионов отличного качества в сочетании с большей долей циклов с криоконсервацией эмбрионов позволяет предположить, что существует положительная тенденция к повышению качества эмбрионов при использовании TLM. В нашей работе не проводился анализ кумулятивного показателя клинической беременности (наступление беременности в расчете на один цикл стимуляции – после переноса «свежего» эмбриона и при отсутствии беременности, последующего переноса размороженного эмбриона). Однако большая доля циклов с криоконсервацией эмбрионов в основной группе может в перспективе повышать этот показатель.

В ретроспективном исследовании, включившем 1882 цикла, проведено сравнение кумулятивного показателя живорождения в группе TLM и в группе стандартного культивирования [22]. Кумулятивный показатель живорождения не отличался между группой TLM и группой контроля (51,7% против 51,2% соответственно; ОШ 1,02, 95% ДИ: 0,85–1,22). Однако частота живорождений при переносе свежих эмбрионов была выше для циклов с TLM по сравнению с группой стандартного культивирования (36,8% против 33,9% соответственно, ОШ 1,28, 95% ДИ: 1,05–1,57).

Высокий показатель частоты клинической беременности и родов в обеих группах нашего исследования может свидетельствовать об отсутствии негативного влияния на эмбрионы культивирование в time-lapse-инкубаторе.

Отсутствие различий между подгруппой пациенток с положительным референсным значением перенесенных эмбрионов и подгруппой с отрицательным референсным значением в частоте беременности и родов может быть связано с небольшим количеством морфодинамических параметров, используемых для оценки качества эмбрионов в указанный период времени (2013–2015 гг.). В текущих публикациях проводится оценка от 10 до 12 морфодинамических параметров, что позволяет оценить преимущества культивирования в инкубаторах с TLM [6, 20].

Искусственный интеллект или машинное обучение дает возможность непредвзятого подхода к многопараметрическому анализу. В контексте TLT предпринимаются

попытки использовать более высокую мощность компьютерной обработки для анализа больших наборов данных изображений с целью идентификации комбинаций параметров, которые могли бы связать с жизнеспособностью эмбриона.

В 2019 г. P. Khosravi et al. использовал искусственный интеллект в time-lapse-микроскопии [23]. Проведя анализ более 10 000 эмбрионов, они разработали модель, которая смогла предсказать качество бластоциты с AUC (площадь под ROC-кривой) > 0,98. Используя аналогичный подход, D. Tran et al. разработали модель обучения для автоматического анализа морфокинетических видео [24]. Авторы ретроспективно проанализировали более 10 000 видеозаписей из нескольких центров ВРТ и смогли показать, что их модель способна идентифицировать изображения бластоцит, перенос которых приводил к прогрессирующей беременности с AUC > 0,90.

Кроме того, при более глубоком понимании кинетики развития эмбрионов, возможно, получится соотнести ключевые параметры деления с другими аспектами эмбриональной физиологии, таким как эмбриональный хромосомный статус [25] и реакция на криоконсервацию [26].

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств клинической пользы ТЛМ, очевидно, что по сравнению со статическими наблюдениями непрерывный мониторинг эмбрионов в стабильных условиях культивирования даст больше информации о развитии эмбрионов. Существует предположение, что time-lapse-технология может эволюционировать в полноценный метод селекции эмбрионов, в том числе в сочетании с искусственным интеллектом и неинвазивными тестами. Сейчас достаточно сложно предсказать будущие достижения time-lapse-микроскопии, но нет сомнений, что эта технология будет и дальше использоваться и развиваться [20].

ВЫВОДЫ

В проведенном исследовании не выявлено статистически значимых различий в частоте наступления клинической беременности, частоте достижения родов и частоте случаев ранней потери беременности между группой ТЛМ и группой традиционного культивирования эмбрионов.

При использовании ТЛМ была выше доля эмбрионов отличного качества на перенос ($p = 0,001$), выше доля циклов с элективным переносом эмбриона ($p = 0,001$) и выше доля циклов с криоконсервацией эмбрионов ($p < 0,001$).

В группе неэлективного переноса одного эмбриона при применении ТЛМ показатель частоты клинической беременности был на 10% выше по сравнению с группой контроля ($p = 0,03$). Показатель частоты родов не отличался между группой ТЛМ и группой традиционного культивирования в зависимости от вида переноса эмбриона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что использование time-lapse-микроскопии может повышать эффективность программы ЭКО и ИКСИ. Непрерывный мониторинг с короткими промежутками времени дает больше информации о развитии эмбрионов по сравнению со стандартной ежедневной оценкой. Указанные преимущества позволят клиницисту рекомендовать супружеской паре перенос одного эмбриона, при этом существенно не снижая шанс на беременность и роды, но устранивая риск многоголовной беременности.



Поступила / Received 10.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2020

Принята в печать / Accepted 12.09.2020

Список литературы / References

- Min J.K., Breheny S.A., MacLachlan V., Healy D.L. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BEST endpoint for assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2004;19(1):3–7. doi: 10.1093/humrep/deh028.
- Wennerholm U.B., Bergh C. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Singleton live births should also include preterm births. *Hum Reprod.* 2004;19(9):1943–1945. doi: 10.1093/humrep/deh392.
- Краснощока О.Е., Смольникова В.Ю., Калинина Е.А. Рациональный выбор стратегии селективного переноса одного эмбриона в программе ЭКО. *Проблемы репродукции.* 2014;(6):17–22. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduktsii/2014/6/031025-7217201464>. Krasnoshchoka O.E., Smol'nikova V.Iu., Kalinina E.A. Rational approach to the strategy of elective single embryo transfer in IVF programs. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2014;(6):17–22. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduktsii/2014/6/031025-7217201464>.
- Kissin D.M., Kulkarni A.D., Mneimneh A., Warner L., Boulet S.L., Crawford S. et al. Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention. *Fertil Steril.* 2015;103(4):954–961. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.127.
- Elective single-embryo transfer. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology and Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril.* 2012;97(4):835–842. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.050.
- Gardner D.K., Meseguer M., Rubio C., Treff N.R. Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):727–747. doi: 10.1093/humupd/dmu064.
- Bavister B.D. Culture of preimplantation embryos: facts and artifacts. *Hum Reprod Update.* 1995;1(2):91–148. doi: 10.1093/humupd/1.2.91.
- Meseguer M. Time-lapse: the remaining questions to be answered. *Fertil Steril.* 2016;105(2):295–296. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.126.
- Pribenszky C., Matyas S., Kovacs P., Losonczi E., Zádori J., Vajta G. Pregnancy achieved by transfer of a single blastocyst selected by time-lapse monitoring. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(4):533–536. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.04.015.
- Wang S.X.Y. The past, present, and future of embryo selection in in vitro fertilization: Frontiers in Reproduction Conference. *Yale J Biol Med.* 2011;84(4):487–490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3238312>.
- Шурыгина О.В., Сараева Н.В., Тугушев М.Т., Пекарев В.А., Байзарова А.А., Краснова О.В. и др. Отдаленные результаты программ ВРТ с использованием системы непрерывного видеонаблюдения на эмбриологическом этапе. В: Аншина М.Б., Смирнова А.А. (сост.) *Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы XXVII международной конференции Российской ассоциации репродукции человека, 6–9 сентября 2017 г.* Режим доступа: http://www.rahr.ru/d_pech_mat_konf/Abstracts_RAHR%20IFFS%202017.pdf. Shurygina O.V., Saraeva N.V., Tugushev M.T., Pekarev V.A., Bayzarova A.A., Krasnova O.V. et al. Long-term results of ART programs using time-lapse embryo monitoring. In: Anshina M.B., Smirnova A.A. (eds) *Reproductive technologies Today and Tomorrow: proceedings of the 17th International Conference of the Russian Association for Human Reproduction*, September 6–9, 2017. (In Russ.) Available at: http://www.rahr.ru/d_pech_mat_konf/Abstracts_RAHR%20IFFS%202017.pdf.
- Adamson G.D., Abusief M.E., Palao L., Witmer J., Palao L.M., Gvakharia M. Improved implantation rates of day 3 embryo transfers with the use of an auto mated time-lapse – enabled test to aid in embryo selection. *Fertil Steril.* 2016;105(2):369–375. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.030.

13. Diamond M.P., Suraj V., Behnke E.J., Yang X., Angle M.J., Lambe-Steinmiller J.C. et al. Using the Eeva Test™ adjunctively to traditional day 3 morphology is informative for consistent embryo assessment within a panel of embryologists with diverse experience. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(1):61–68. doi: 10.1007/s10815-014-0366-1.
14. VerMilyea M.D., Tan L., Antony J.T., Conaghan J., Ivani K., Gvakharia M. et al. Computer-automated time-lapse analysis results correlate with embryo implantation and clinical pregnancy: A blinded, multi-centre study. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(6):729–736. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.005.
15. Kirkegaard K., Hindkjaer J.J., Grøndahl M.L., Kesmodel U.S., Ingerslev H.J. A randomized clinical trial comparing embryo culture in a conventional incubator with a time-lapse incubator. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(6):565–572. doi: 10.1007/s10815-012-9750-x.
16. Minasi M.G., Colasante A., Riccio T., Roberti A., Casciani V., Scarselli F. et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2245–2254. doi: 10.1093/humrep/dew183.
17. Gardner D.K., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1999;11(3):307–311. Available at: https://journals.lww.com/co-obgyn/Abstract/1999/06000/Culture_and_transfer_of_human_blastocysts.13.aspx.
18. Lee A.M., Connell M.T., Csokmay J.M., Styler A.K. Elective single embryo transfer – the power of one. *Contracept Reprod Med.* 2016;1:11. doi: 10.1186/s40834-016-0023-4.
19. Goodman L.R., Goldberg J., Falcone T., Austin C., Desai N. Does the addition of time-lapse morphokinetics in the selection of embryos for transfer
- improve pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2016;105(2):275–285. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.013.
20. Apter S., Ebner T., Freour T., Guns Y., Kovacic B., Le Clef N. et al. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology. *Hum Reprod Open.* 2020;(2):hoaa008. doi: 10.1093/hropen/hoaa008.
21. Thompson S.M., Onwubalili N., Brown K., Jindal S.K., McGovern P.G. Blastocyst expansion score and trophectoderm morphology strongly predict successful clinical pregnancy and live birth following elective single embryo blastocyst transfer (eSET): a national study. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(12):1577–1581. doi: 10.1007/s10815-013-0100-4.
22. Mascarenhas M., Fox S.J., Thompson K., Balen A.H. Cumulative live birth rates and perinatal outcomes with the use of time-lapse imaging incubators for embryo culture: a retrospective cohort study of 1882 ART cycles. *BIOG.* 2019;126(2):280–286. doi: 10.1111/1471-0528.15161.
23. Khosravi P., Kazemi E., Zhan Q., Malmsten J.E., Toschi M., Zissimopoulos P. et al. Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *NPJ Digital Med.* 2019;2:21. doi: 10.1038/s41746-019-0096-y.
24. Tran D., Cooke S., Illingworth P.J., Gardner D.K. Deep learning as a predictive tool for fetal heart pregnancy following time-lapse incubation and blastocyst transfer. *Hum Reprod.* 2019;34(6):1011–1018. doi: 10.1093/humrep/dez064.
25. Pennetta F., Lagalla C., Borini A. Embryo morphokinetic characteristics and euploidy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018;30(3):185–196. doi: 10.1097/GCO.0000000000000453.
26. Taborin M., Kovacic B. Morphometric protocol for the objective assessment of blastocyst behavior during vitrification and warming steps. *J Vis Exp.* 2019;(144):e58540. doi: 10.3791/58540.

Вклад авторов

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Сараева Наталья Владимировна, врач акушер-гинеколог, ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя»; 443045, Россия, Самара, ул. Энтузиастов, д. 29; соискатель кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: kuzichkina@gmail.com

Спиридонова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: nvspiridonova@mail.ru

Тугушев Марат Талгатович, к.м.н., главный врач ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя»; 443045, Россия, Самара, ул. Энтузиастов, д. 29; заведующий кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: m.tugushev@yahoo.com

Шурыгина Оксана Викторовна, д.м.н., профессор кафедры гистологии и эмбриологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Синицына Анастасия Игоревна, врач акушер-гинеколог, ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя»; 443045, Россия, Самара, ул. Энтузиастов, д. 29; e-mail: anastasiasinitsyna@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Saraeva, obstetrician-gynecologist, IDK Medical Company, group of the companies "Mother and Child"; 29, Enthusiasts St., Samara, 443045, Russia; the applicant of the Obstetrics and Gynecology Department of the Institute of Postgraduate Education; 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: kuzichkina@gmail.com

Natalia V. Spiridonova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Postgraduate Education, 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: nvspiridonova@mail.ru

Marat T. Tugushev, Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician, IDK Medical Company, group of the companies "Mother and Child"; 29, Enthusiasts St., Samara, 443045, Russia; Head of the Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, 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: m.tugushev@yahoo.com

Oksana V. Shurygina, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Histology and Embryology, 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: oks-shurygina@yandex.ru

Anastasia I. Sinitsyna, obstetrician-gynecologist, IDK Medical Company, group of the companies "Mother and Child"; 29, Enthusiasts St., Samara, 443045, Russia; e-mail: anastasiasinitsyna@gmail.com

Особенности лабораторной диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с пролапсом гениталий

Г.И. Телеева, ORCID: 0000-0003-0578-5663, e-mail: teleevagulnara@mail.ru

Л.С. Целкович✉, ORCID: 0000-0002-0605-5104, e-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. В настоящее время вопросы дисплазии соединительной ткани высокоактуальны, особенно это касается увеличения продолжительности жизни женщин и широкого распространения патологии. По данным различных источников, частота недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) достигает 80%.

Цель и задачи исследования. Определение лабораторных критериев диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) у женщин с пролапсом половых органов.

Актуальность. В клинической практике распространен балльный подход к диагностике нДСТ, когда каждый фенотипический признак оценивается определенным количеством баллов, сумма которых позволяет ранжировать проявления патологии по степени тяжести. В то же время неявные фенотипические проявления нДСТ, которые сопровождаются несостоятельностью тазового дна, могут приводить к ошибкам выбора терапии.

Материал и методы исследования. Было проведено обследование 204 женщин с пролапсом гениталий, которые были распределены нами на 2 группы. Основную группу составили 97 женщин с признаками нДСТ, группу сравнения – 107 пациенток без нДСТ. Возраст женщин основной группы составил в среднем 54,2 (2,5) года, в группе сравнения – 56,3 (1,9) года ($p > 0,05$). В момент обследования все женщины находились в менопаузе от 3 до 6 лет.

Методы диагностики нДСТ включали определение в сыворотке крови содержания аминокислот, принимающих участие в синтезе коллагена и эластина, эстрадиола и гормональных параметров тиреоидной системы.

Результаты. Нами были проанализированы показатели содержания в сыворотке крови аминокислот (пролина, лизина и гидроксипролина), принимающих участие в синтезе коллагена и эластина. У женщин с нДСТ выявлены отклонения их содержания от нормы.

Заключение. У женщин с пролапсом половых органов необходимо проведение диагностики нДСТ, которая должна быть подтверждена еще и аминокислотным профилем, денситометрией и гормональной диагностикой состояния функции щитовидной железы.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, пролапс половых органов, аминокислоты, денситометрия, гипоэстрогения, гипотиреоз, гипертиреоз

Для цитирования: Телеева Г.И., Целкович Л.С. Особенности лабораторной диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с пролапсом гениталий. *Медицинский совет*. 2020;(13):196–200. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-196-200.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of laboratory diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia in women with genital prolapse

Gulnara I. Teleeva, ORCID: 0000-0003-0578-5663, e-mail: teleevagulnara@mail.ru

Lyudmila S. Tselkovich✉, ORCID: 0000-0002-0605-5104, e-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. The issues of connective tissue dysplasia are currently highly urgent, particularly when it comes to the increase in a woman's life expectancy and high incidence rates of the disease. According to various sources, the incidence of undifferentiated connective tissue dysplasia (uCTD) reaches 80%.

The purpose and objectives. Determine laboratory criteria for the diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia (uCTD) in women with genital prolapse.

Relevance. In clinical practice, a point-based approach to the uCTD is widely used, when each phenotypic sign is evaluated by a certain number of points, the sum of which allows you to rank the manifestations of the pathology by severity. At the same time, implicit phenotypic manifestations of uCTD, which are accompanied by failure.

Material and research methods. We conducted a survey of 204 women with genital prolapse, who were divided into 2 groups. The main group consisted of 97 women with signs of uCTD, a comparison group of 107 patients without uCTD. The age of

women in the main group was on average 54.2(2.5) years, in the comparison group 56.3 (1.9) years ($p > 0.05$). At the time of the survey, all women were in menopause from 3 to 6 years. In addition to registering phenotypic stigmas, methods for diagnosing UCTD included determining the content of amino acids in the blood serum that are involved in the synthesis of collagen and elastin, estradiol, and hormonal parameters of the thyroid system. To evaluate changes in laboratory parameters: the content of amino acids in blood serum, estradiol, the hormonal profile of the thyroid gland.

Results. We analyzed the serum levels of amino acids (Proline, lysine, and hydroxyproline) involved in the synthesis of collagen and elastin. In women with undifferentiated connective tissue dysplasia, deviations in their content from the norm were detected.

Conclusion. In women with prolapse of the genitals, it is necessary to diagnose UCTD, which must be confirmed by the amino acid profile, densitometry and hormonal diagnostics of the state of thyroid function.

Keywords: undifferentiated dysplasia of connective tissue (UCTD), prolapse of the genital organs, amino acids, densitometry, hypoestrogenia, hypothyroidism, hyperthyroidism

For citation: Teleeva G.I., Tselkovich L.S., Features of laboratory diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia in women with genital prolapse. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020;(13):196–200. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-196-200.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вопросы дисплазии соединительной ткани высокоактуальны, особенно если говорить об увеличении продолжительности жизни женщин и широком распространении патологии. По данным различных источников, частота недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) достигает 80% [1].

Диагностируя нарушения, вызванные нДСТ в организме, в настоящее время придерживаются фенотипической классификации, включающей такие группы изменений организма, как конституциональные (тенденция к дефициту массы тела, астеническое телосложение), генетические проявления нДСТ (пороки развития костной ткани, гипермобильность суставов, изменения клапанного аппарата сердца, патологии сосудистой стенки), а также неявные проявления, которые, не имея существенного клинического значения, проявляются стигмами дизонтогенеза [2–4]. В клинической практике широко распространен балльный подход к диагностике нДСТ, когда каждый фенотипический признак оценивается определенным количеством баллов, сумма которых позволяет ранжировать проявления патологии по степени тяжести [5].

Что касается лабораторного определения нДСТ, то в настоящее время используются такие биохимические методы, как определение уровня оксипролина и гликозаминогликанов в моче или пролина и оксипролина в сыворотке крови.

В то же время неявные фенотипические проявления нДСТ, которые сопровождаются несостоительностью мышц тазового дна, могут приводить к ошибкам выбора терапии таких женщин и обуславливать неэффективность хирургических вмешательств [6].

В связи с изложенным целью нашего исследования явилось определение лабораторных критериев диагностики нДСТ у женщин с пролапсом половых органов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели нами было проведено обследование 204 женщин с пролапсом гениталий, которые были распределены на 2 группы. Основную

группу составили 97 женщин с признаками нДСТ, группу сравнения – 107 пациенток без нДСТ. Возраст женщин основной группы составил в среднем 54,2 (2,5) года, в группе сравнения – 56,3 (1,9) года ($p > 0,05$). В момент обследования все женщины находились в постменопаузе от 3 до 6 лет.

Критериями включения в группы было: наличие пролапса половых органов POP-Q 2–3-й степени, постменопауза, отсутствие заболеваний, повышающих внутрибрюшное давление и сопровождающихся хроническим кашлем, отсутствие оперативного вмешательства на половых органах.

Критериями исключения из групп являлось: опущение гениталий POP-Q 4-й степени, сохраненная менструальная функция, наличие хронических патологий, повышающих внутрибрюшное давление, наличие в анамнезе операций на половых органах, в том числе гистерэктомии, экстирпации матки, манчестерской операции, а также операции Prolift (MESH-вагинопластика с использованием имплантов). Набор респондентов в группы осуществлялся путем «случай – контроль».

Методы диагностики нДСТ включали, помимо регистрации фенотипических стигм, определение в сыворотке крови содержания аминокислот, принимающих участие в синтезе коллагена и эластина, эстрадиола и гормональных параметров тиреоидной системы.

Исследования последних осуществлялись нами с целью дифференциальной диагностики остеопороза и исключения влияния патологии щитовидной железы на аминокислотный синтез. Показатели эстрадиола свидетельствовали о гормональной насыщенности репродуктивной системы и служили основанием для назначения заместительной терапии в случаях гипоэстрогенных причин несостоительности органов малого таза. Определение плотности костной ткани (декситометрия) проводилось нами на остеодекситометре Stratos dR. Система DEXA (двойхэнергетическая рентгеновская абсорциометрия).

Статистическая обработка полученных материалов проводилась в соответствии с рекомендациями Т. Ланга, Д. Альтмана, 2014 г. [7].

Значимость различия количественных данных с нормальным распределением проводилась с использованием

t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для этих результатов рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение $M(SD)$. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования содержания аминокислот в крови подтвердили нарушение их содержания у женщин с нДСТ (табл. 1).

Таблица 1. Содержание аминокислот в крови женщин сравниваемых групп
Table 1. Blood levels of amino acids in women of the compared groups

Название аминокислоты (норма показателя)	Основная группа (n = 97)	Группа сравнения (n = 107)	P_{1-2}
	M (SD)	M (SD)	
Пролин (99–363 мкмоль/л)	329,5 (34,2)	107,4 (22,1)	<0,001
Лизин (120–318 мкмоль/л)	118,4 (22,6)	204,6 (14,2)	<0,001
Гидроксипролин (0–26 мкмоль/л)	5,3 (0,6)	11,5 (0,3)	<0,001

Примечание. P_{1-2} – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

Так, среднее содержание пролина в основной группе составило 329,5 (34,2), в группе сравнения – 107,4 (22,1) ($p < 0,001$). Статистически значимые различия были получены в отношении содержания лизина – 118,4 (22,6) и 204,6 (14,2) ($p < 0,001$) и гидроксипролина – 5,3 (0,6) и 11,5 (0,3), ($p < 0,001$) соответственно.

Отметим, что у всех пациенток основной группы имели место отклонения от нормальных значений содержания указанных аминокислот в крови, в то время как в группе сравнения все показатели укладывались в референсные значения лаборатории. Укажем, что наряду с присутствующими фенотипическими стигмами полученные результаты лабораторно подтверждали диагноз нДСТ в основной группе.

У всех женщин в обеих подгруппах было отмечено нормально низкое для постменопаузы содержание эстрadiола. Его показатели находились в пределах 10–63 пмоль/л и не различались в сравниваемых группах. В основной группе средний показатель составил 26,3 (0,9) пмоль/л, в группе сравнения – 28,4 (0,7) пмоль/л ($p = 0,46$).

Что касается тиреоидных гормонов, то ситуация была неоднозначной. Мы разделили женщин по индивидуальным показателям содержания гормонов, в результате чего нами было получено 3 подгруппы в каждой группе пациенток: с нормальной функцией щитовидной железы, субклиническими формами гипотиреоза и с клиническими признаками гипертиреоза. Отметим, что группа женщин с гипертиреозом была самой малочисленной (табл. 2).

Таблица 2. Показатели функции щитовидной железы женщин в сравниваемых группах

Table 2. Results of thyroid function test in women of the compared groups

Гормональный показатель (норма показателя)	Основная группа (n = 97)		Группа сравнения (n = 107)		P_{1-2}
	Абс.	M (SD)	Абс.	M (SD)	
Нормотиреоз	79	81,4 (4,0)	89	83,1 (3,6)	>0,05
Субклинический гипотиреоз	15	15,5 (3,7)	13	12,2 (3,2)	>0,05
Гипертиреоз	3	3,1 (1,8)	5	4,6 (2,0)	>0,05

Примечание. P_{1-2} – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

Оценивая полученные результаты, отметим, что в обеих группах большинство женщин имели нормальную функцию щитовидной железы, 71,7 (4,6) в основной группе и 73,8 (4,2) в группе сравнения.

Среднее содержание ТТГ у пациенток основной группы составило $2,1 \pm 0,2$ мМЕ/л, Т4св. – $142,6 \pm 2,8$ мкмоль/л и Ат-ТПО – $8,2 \pm 0,9$ мкмоль/л. В группе сравнения – $2,3 \pm 0,6$ мМЕ/л, $139,4 \pm 3,6$ и $7,98,2 \pm 0,7$ мкмоль/л соответственно.

Субклинические формы гипотиреоза были выявлены у 15,5 (3,7) женщин основной группы и у 12,2 (3,2) группы сравнения.

Среднее содержание ТТГ у этих пациенток с субклиническим гипотиреозом в основной группе составило $3,9 \pm 0,2$ мМЕ/л, в группе сравнения – $4,0 \pm 0,4$ мМЕ/л, Т4св. – $92,5 \pm 1,7$ и $94,5 \pm 2,3$ мкмоль/л и, наконец, показатели Ат-ТПО – $45,4 \pm 1,4$ и $52,6 \pm 1,4$ мкмоль/л.

В последнюю подгруппу вошли женщины с гипертиреозом, среднее содержание ТТГ у этих женщин в основной группе составило $5,2 \pm 0,3$ мМЕ/л, в группе сравнения – $5,4 \pm 0,2$ мМЕ/л, содержание Т4св. – $352,6 \pm 11,5$ и $380,2 \pm 15,2$ мкмоль/л, Ат-ТПО – $46,8 \pm 1,7$ и $44,8 \pm 1,2$ мкмоль/л. Отметим, что статистически значимых различий по числу женщин с патологией щитовидной железы в группах выявлено не было.

Денситометрию мы проводили всем женщинам сравниваемых групп, однако, чтобы определиться с влиянием патологии щитовидной железы на состояние костной ткани, мы анализировали полученные показатели в сопоставлении их с функцией щитовидной железы.

Гипоэстрогенемия была лабораторно подтверждена у всех женщин в обеих группах, поэтому различия плотности костной ткани, на наш взгляд, могли быть связаны именно с нарушением функции щитовидной железы или проявлениями нДСТ. Отметим, что результаты денситометрии оценивались нами в балльном диапазоне (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствовали о том, что у женщин основной группы, независимо от состояния функции щитовидной железы, отмечались признаки снижения плотности костной ткани различной степени, в то время как у пациенток группы сравнения отмечалось статистически значимо меньшее число случаев развития

● **Таблица 3.** Сравнительный анализ соотношения плотности костной ткани и функции щитовидной железы у женщин сравниваемых групп

● **Table 3.** Comparative analysis of the relationship between thyroid function and bone mineral density in women of the compared groups

Функция щитовидной железы	Показатели денситометрии (баллы)	Основная группа (n = 97)		Группа сравнения (n = 107)		P_{1-2}
		Абс.	M (SD)	Абс.	M (SD)	
Нормотиреоз	От «+2» до «-0,9»	2	2,1 (1,5)	51	47,7 (4,9)	<0,001
	От «-1» до «-2,5»	55	56,7 (5,0)	36	33,6 (4,5)	<0,001
	Менее «-2,5»	22	22,7 (4,3)	2	1,9 (1,3)	<0,001
Гипотиреоз	От «+2» до «-0,9»	-	-	4	3,8 (1,8)	-
	От «-1» до «-2,5»	4	4,1 (2,0)	7	6,5 (2,4)	>0,05
	Менее «-2,5»	11	11,3 (3,2)	2	1,9 (1,3)	<0,05
Гипертиреоз	От «+2» до «-0,9»	-	-	-	-	-
	От «-1» до «-2,5»	1	1,3 (1,3)	5	4,7 (2,0)	<0,05
	Менее «-2,5»	2	2,1 (1,5)	-	-	-

Примечание. p_{1-2} – статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

и степень выраженности остеопороза, что наиболее наглядно показано в группе с нормальной функцией щитовидной железы: в основной группе с нормальной плотностью костной ткани было только 2,1 (1,5) женщин, в то время как в группе сравнения – 47,7 (4,9) пациенток ($p < 0,001$).

В то же время начальные проявления остеопороза регистрировались в основной группе у 56,7 (5,0), а в группе сравнения – у 33,6 (4,5), а собственно остеопороз – у 22,7 (4,3) и 1,9 (1,3) соответственно ($p < 0,001$).

Аналогичные тенденции прослеживались в подгруппах женщин с гипо- и гипертиреозом. Так, в группе женщин с гипотиреозом нормальное состояние костной ткани не было выявлено ни в одном случае, в то время как в группе сравнения таких пациенток было 3,8 (1,8); начальные проявления остеопороза в основной группе женщин с гипотиреозом регистрировались в 4,1 (2,0) случая, в то время как в группе сравнения – 6,5 (2,4) ($p > 0,05$).

В то же время остеопороз в основной группе женщин с гипотиреозом был диагностирован в 11,3 (3,2) случая, а в группе сравнения только в 1,9 (1,3) ($p < 0,05$).

Что касается гипертиреоза, то нормального состояния костной ткани не было ни в одной группе, начальные проявления регистрировались у 1,3 (1,3) женщин в основной и у 4,7 (2,0) в группе сравнения ($p < 0,05$). Явные проявления остеопороза у женщин с гипертиреозом присутствовали только в основной группе у 2,1 (1,5) женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая полученные результаты лабораторных, гормональных, и рентгенологических исследований, можно сделать вывод, что у женщин с пролапсом половых органов необходимо проведение диагностики нДСТ, которая должна быть подтверждена не только фенотипическими признаками, но и аминокислотным профилем, денситометрией и гормональной диагностикой состояния функции щитовидной железы.



Поступила / Received 12.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2020

Принята в печать / Accepted 17.09.2020

Список литературы

- Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Кесова М.И., Донников А.Е. Современные представления о дисплазии соединительной ткани. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского*. 2016;4(1):44–50. Режим доступа: http://www.cesurg.ru/ru/jarticles_cesurg/166.html?SSr=0001343ddb12fffffff27c_07e409170c0019-e7a.
- Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д., Муравьева Т.Г., Федоров А.А., Лукашенко С.Ю., Шойбонов Б.Б. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2005;5(5):19–23.
- Буянова С.Н., Щукина Н.А., Зубкова Е.С., Сибряева В.А. Рижинашвили И.Д. Пролапс гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(1):37–45. doi: 10.17116/rosakush201717137-45.
- Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Рябченко Т.И., Скосырева Г.А. Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;57(4–1):112–116. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18814931>.
- Доброхотова Ю.Э. Пролапс гениталий и недержание мочи: возможности терапии. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):94–97. doi: 10.26442/2075-1753_2016.6.94-97.
- Иванова Н.В., Фотина Е.В., Бугеренко А.Е., Ревина Д.Б. Выбор метода коррекции пролапса гениталий. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4 прил.):91–92. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/VYBOR-METODA-KORREKCI-II-PROLAPSA-GENITALII.html>.
- Ланг Т., Алтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикующихся в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014;(1):10–15. Режим доступа: <http://osdm.org/wp-content/uploads/2014/06/SAMPL.pdf>.

References

- Kan N.E., Tyutynnik V.L., Kesova M.I., Donnikov A.E. Modern concepts of connective tissue dysplasia. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya khirurgiya. Zhurnal im. Akademika B.V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2016;4(1):44–50. (In Russ.) Available at: http://www.cesurg.ru/ru/jarticles_cesurg/166.html?Ss=0001343ddb12fffffff27c_07e409170c0019-e7a.
- Buyanova S.N., Savelev S.V., Petrova V.D., Murav'eva T.G., Fedorov A.A., Lukashenko S.Yu., Shoybonov B.B. Role of connective tissue dysplasia in the pathogenesis of genital organ prolapse and urinary incontinence. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2005;5(5):19–23. (In Russ.)
- Buyanova S.N., Shchukina N.A., Zubova E.S., Sibryaeva V.A., Rizhinashvili I.D. Genital prolapse. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(1):37–45. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201717137-45.
- Timofeyeva E.P., Kartseva T.V., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A. Present-day views of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2012;57(4–1):112–116. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18814931>.
- Dobrokhotova Yu.E. Genital prolapse and urinary incontinence: therapy options. *Consilium Medicum.* 2016;18(6):94–97. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_2016.6.94-97.
- Ivanova N.V., Fotina E.V., Bugerenko A.E., Revina D.B. Genital organ prolapse: selecting the right repair method. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(4S):91–92. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/VYBOR-METODA-KORREKCI-PROLAPSA-GENITALII.html>.
- Lang T., Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL Guidelines. In: Smart P., Maisonneuve H., Polderman A. (eds.) *Science Editors' Handbook.* 2nd ed. 2013. Available at: https://www.academia.edu/4883089/European_Association_of_Science_Editors_Science_Editors_Handbook_2_nd_edition_Editors_Pippa_Smart.

Вклад авторов

Концепция статьи – Телеева Г.И., Целкович Л.С.

Написание текста – Телеева Г.И., Целкович Л.С.

Обзор литературы – Телеева Г.И., Целкович Л.С.

Перевод на английский язык – Телеева Г.И.

Анализ материала – Телеева Г.И., Целкович Л.С.

Статистическая обработка – Телеева Г.И., Целкович Л.С.

Contribution of authors

Concept of the article – Gulnara I. Teleeva, Lyudmila S. Tselkovich

Text development – Gulnara I. Teleeva, Lyudmila S. Tselkovich

Literature review – Gulnara I. Teleeva, Lyudmila S. Tselkovich

Translation into English – Gulnara I. Teleeva

Material analysis – Gulnara I. Teleeva, Lyudmila S. Tselkovich

Statistical processing – Gulnara I. Teleeva, Lyudmila S. Tselkovich

Информация об авторах:

Телеева Гульнара Измитдиновна, врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: teleevagulnara@mail.ru

Целкович Людмила Савельевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru

Information about the author:

Gulnara I. Teleeva, Obstetrician-Gynaecologist, Ultrasound Specialist, 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: teleevagulnara@mail.ru

Lyudmila S. Tselkovich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, 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: samaraobsgyn2@yandex.ru