



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | №3

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

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

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко,
Людмила Головина

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Янина Шаповалова, 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,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
remedium@remedium.ru

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

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

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

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

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

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

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 31 марта 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

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

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2021
№2	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	28.02.2021
№3	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2021
№4	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2021
№5	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2021
№6	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2021
№7	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	30.04.2021
№8	«Дерматология/косметология» <i>Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>	31.05.2021
№9	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2021
№10	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2021
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2021
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2021
№13	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2021
№14	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	30.09.2021
№15	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2021
№16	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.10.2021
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2021
№18	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	30.11.2021
№19	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.11.2021
№20	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2021
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2021



Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

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

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov
khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Natalya Shpynova

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Irina Filippova, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

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.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П15802

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

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

Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazine

Printing house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on March 31, 2021.

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

The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

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

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2021
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2021
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2021
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.04.2021
№8	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.05.2021
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2021
№11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2021
№12	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2021
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2021
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2021
№16	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2021
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.11.2021
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2021
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2021
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2021

Главный редактор журнала:

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

Редакционный совет:

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

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

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

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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

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

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

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

Editorial review board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. 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. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. 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. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant-Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

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

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

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

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

Francesco Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

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

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

Главный редактор номера:

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



Редколлегия номера «Акушерство и гинекология»

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

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

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

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

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

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

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 Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

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

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

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

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

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

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

Editor in Chief of the Issue:

Gennadiy T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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

Voronov D.A., Dr. 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. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Restorative medicine*)

Dolgushina N.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (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. 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. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Nazarova N.M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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

Prikhod'ko A.M., Cand. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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

Smetnik A.A., Cand. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Syrkasheva A.G., Cand. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Tetruashvili N.K., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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

Khil'kevich E.G., Dr. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

Yureneva S.V., Dr. Sci. (Med.), Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Содержание

Репродуктивное здоровье и ВРТ

**Н.И. Тапильская, К.В. Обьедкова, И.О. Крихели,
Л.Ш. Цечоева, Р.И. Глушаков**
Персистирующая папилломавирусная инфекция
в генезе репродуктивных потерь.
Перспективы терапии. 8

**С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, А.Ю. Попова,
Н.Г. Гасанов, Р.С. Гамидов**
Окислительный стресс сперматозоидов:
клиническое значение и коррекция. 19

**И.Е. Дмитриева, Я.О. Мартиросян, Л.Г. Джанашивили,
В.О. Дементьева, Л.В. Адамян, Т.А. Назаренко**
Тактика сохранения репродуктивного материала
при раке шейки матки. 28

А.Г. Сыркашева, Д.М. Ермакова
Корифоллитропин альфа при различных
вариантах овариального ответа в программах
вспомогательных репродуктивных технологий:
обзор литературы. 33

**А.С. Сафронова, Н.А. Буралкина,
В.Д. Чупрынин, Т.Ю. Иванец**
Гормональный профиль пациенток
с глубоким инфильтративным эндометриозом. 39

Прегравидарная подготовка и беременность

Г.Е. Чернуха, О.В. Якушевская
Овариальные эффекты витамина D:
систематический обзор. 44

А.Ю. Романов, Н.В. Долгушина
Фолиевая кислота, прегравидарная подготовка
и беременность: современные аспекты. 50

И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, М.С. Амосов, Э.М. Зуморина
Клинико-патогенетические варианты задержки
роста плода различных сроков манифестации. 54

**О.И. Михайлова, Д.Д. Мирзабекова, Н.Е. Кан,
В.Л. Тютюнник**
Нутритивная поддержка при беременности:
возможности профилактики
акушерских осложнений. 67

Е.С. Полушкина, И.Э. Григорян
Функциональный запор
у беременных и родильниц. 77

**Н.Ф. Хворостухина, Н.Н. Степанова,
Д.А. Новичков, А.А. Силкина**
Особенности течения пуэрперия при преждевременных
родах с длительным безводным промежутком. 82

И.А. Иванов
Патофизиологические основы недостаточности
лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях
репродуктивной функции. 89

Т.В. Кирсанова, М.А. Виноградова
Новое в дифференциальной диагностике различных
вариантов тромботических микроангиопатий
в акушерстве. 98

Пре- и постменопауза

**А.З. Хашукоева, М.В. Бурденко, А.В. Оверко,
Т.Е. Рыжова, М.С. Сафоница**
Нарушения сексуальной функции у пациенток
в постменопаузе. 106

О.В. Якушевская
Непрерывная комбинированная
низкодозированная заместительная
гормональная терапия в пери- и постменопаузе:
алгоритм выбора и результаты. 113

**Ю.Э. Доброхотова, М.Р. Нариманова, Л.В. Сапрыкина,
И.Ю. Ильина, М.Л. Мазо**
Состояние молочных желез у женщин
пременопаузального возраста
с гиперплазией эндометрия. 120

**Э.А. Маркова, А.З. Хашукоева, С.А. Хлынова,
М.В. Бурденко, А.Х. Каранашева**
Анемия возрастных пациенток. Рациональная
профилактика. Доказательная база. 128

Г.Б. Дикке
Альтернативы гормональной терапии
менопаузального синдрома. 136

Инфекции

В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, Н.В. Тютюнник, Е.Е. Солдатов
Современные аспекты комплексной терапии
рецидивирующего генитального герпеса. 144

Content

Reproductive health and ART

N.I. Tapilskaya, K.V. Ob'edkova, I.O. Krikheli, L.Sh. Tsechoeva, R.I. Glushakov
Persistent human papillomavirus infection in the genesis of reproductive losses. Prospects for therapy 8

S.I. Gamidov, T.V. Shatylko, A.Yu. Popova, N.G. Gasanov, R.S. Gamidov
Sperm oxidative stress: clinical significance and management 19

I.E. Dmitrieva, Y.O. Martirosyan, L.G. Dzhnashvili, V.O. Dementyeva, L.V. Adamyan, T.A. Nazarenko
A challenge of fertility preservation in the setting of cervical cancer – a clinical case 28

A.G. Syrkasheva, D.M. Ermakova
Corifollitropin alfa in different variants of ovarian response in assisted reproductive technology programmes: literature review 33

A.S. Safronova, N.A. Buralkina, V.D. Chuprynin, T.Yu. Ivanets
Hormonal profile of patients with deep infiltrative endometriosis 39

Pregravid preparation and pregnancy

G.E. Chernukha, O.V. Yakushevskaya
Ovarian effects of vitamin D: a systematic review ... 44

A.Yu. Romanov, N.V. Dolgushina
Folic acid, periconceptional multivitamin supplementation and pregnancy: modern aspects ... 50

I.S. Lipatov, Yu.V. Tezиков, M.S. Amosov, E.M. Zumorina
Clinical and pathogenetic variants of fetal growth restriction with different periods of manifestation ... 54

O.I. Mikhailova, D.D. Mirzabekova, N.E. Kan, V.L. Tyutyunnik
Nutritional support in pregnancy: possibilities for the prevention of obstetric complications 67

E.S. Polushkina, I.E. Grigorian
Functional constipation during and after pregnancy 77

N.F. Khvorostukhina, N.N. Stepanova, D.A. Novichkov, A.A. Silkina
Features of the course of puerperium in preterm birth with a long anhydrous interval 82

I.A. Ivanov
Luteal phase deficiency: pathophysiology and role in reproductive disorders 89

T.V. Kirsanova, M.A. Vinogradova
New in the differential diagnosis of different variants of thrombotic microangiopathies in obstetrics 98

Pre- and postmenopausal

A.Z. Khashukoeva, M.V. Burdenko, A.V. Overko, T.E. Ryzhova, M.S. Safonina
Disorders of sexual function in postmenopausal patients 106

O.V. Yakushevskaya
Continuous combined low-dose hormone replacement therapy in perimenopause: an algorithm of choice 113

Y.E. Dobrokhotova, M.R. Narimanova, L.V. Saprykina, I.Yu. Ilina, M.L. Mazo
Mammary gland condition in premenopausal women with endometrial hyperplasia 120

E.A. Markova, A.Z. Khashukoeva, S.A. Khlynova, M.V. Burdenko, A.Kh. Karanasheva
Anemia in elderly women. Rational prevention. Evidence base 128

G.B. Dikke
Alternatives to hormone therapy for management of climacteric syndrome 136

Infections

V.L. Tyutyunnik, N.E. Kan, N.V. Tyutyunnik, E.E. Soldatova
Modern aspects of complex therapy for recurrent genital herpes 144

Персистирующая папилломавирусная инфекция в генезе репродуктивных потерь. Перспективы терапии

Н.И. Тапильская^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-5309-0087, tapnatalia@yandex.ru

К.В. Обьедкова¹, ORCID: 0000-0002-2056-7907, iagmail@ott.ru

И.О. Крихели¹, ORCID: 0000-0002-5439-1727, iagmail@ott.ru

Л.Ш. Цечоева³, ORCID: 0000-0002-2922-3617, doctor-leila@yandex.ru

Р.И. Глушаков^{2,4}, ORCID: 0000-0002-0161-5977, glushakovruslan@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, литер А

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Вирусные пандемии продемонстрировали, что инфицированные беременные женщины находятся в группе риска по неблагоприятному течению беременности. Современные данные подтверждают, что иммунная система беременной претерпевает трансформацию, необходимую для поддержания беременности и роста плода.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) отличается высокой распространенностью, при этом его роль в неблагоприятных исходах беременности и репродуктивных потерях является крайне противоречивой. Около 90% случаев персистирующей папилломавирусной инфекции (ПВИ) элиминирует в течение одного-двух лет. Роль иммунной системы в элиминации и персистенции ПВИ является доказанной, однако до настоящего времени нет четкого понимания механизмов ускользания ВПЧ от иммунного надзора. При этом иммунные механизмы, лежащие в основе персистенции ПВИ, являются патогенетическим базисом для формирования механизмов бесплодия, невынашивания и патологии беременности. Генетический полиморфизм матери и развивающегося плода, персистирующие типы ВПЧ и микробный пейзаж являются модулирующими факторами с невыясненным вкладом при переходе количества привносимых влияний на качественное изменение биологического состояния.

Проанализированные авторами данные зарубежных и российских научных исследований свидетельствуют, что своевременная и адекватная терапия ПВИ может быть вкладом в сохранение репродуктивного потенциала и предотвращение акушерских потерь. Современный подход к лечению персистирующей ПВИ предполагает применение противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Инозин пранобекс благодаря своим иммуномодулирующим и противовирусным свойствам используется для лечения вирусных заболеваний, таких как ВПЧ, вирусы простого герпеса, цитомегалии, вирус Эпштейна – Барр и грипп.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, иммунотерапия, инозин пранобекс, беременность

Для цитирования: Тапильская Н.И., Обьедкова К.В., Крихели И.О., Цечоева Л.Ш., Глушаков Р.И. Персистирующая папилломавирусная инфекция в генезе репродуктивных потерь: перспективы терапии. *Медицинский совет.* 2021;(3):8–17. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-8-17.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Persistent human papillomavirus infection in the genesis of reproductive losses. Prospects for therapy

Natalia I. Tapilskaya^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-5309-0087, tapnatalia@yandex.ru

Ksenia V. Ob'edkova¹, ORCID: 0000-0002-2056-7907, iagmail@ott.ru

Inna O. Krikheli¹, ORCID: 0000-0002-5439-1727, iagmail@ott.ru

Leila Sh. Tsechoeva³, ORCID: 0000-0002-2922-3617, doctor-leila@yandex.ru

Ruslan I. Glushakov^{2,4}, ORCID: 0000-0002-0161-5977, glushakovruslan@gmail.com

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

³ St Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze; letter A, 3, Budapeshtskaya St., St Petersburg, 192242, Russia

⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Viral pandemics have shown that infected pregnant women are at risk of adverse pregnancy outcomes. Current evidence suggests that a pregnant woman's immune system undergoes a transformation necessary to maintain pregnancy and fetal growth.

The prevalence of human papillomavirus (PVI) is high, and its role in adverse pregnancy outcomes and reproductive loss is highly controversial. About 90% of cases of persistent human papillomavirus infection (PVI) are eliminated within one to two years. The role of the immune system in the elimination and persistence of PVI has been proven; however, there is no clear understanding of the mechanisms whereby PVI infected cells escape immune surveillance up to the present day. In addition, the immune mechanisms underlying the PVI persistence constitute a pathogenetic basis for the development of mechanisms of infertility, miscarriage and pregnancy pathology. Genetic polymorphism of the mother and the developing fetus, persistent PVI types and microbial landscape are modulating factors with an unexplained contribution in the transformation of quantity of introduced influences into the qualitative change in the biological state.

The foreign and Russian research results analysed by the authors show that timely and adequate therapy of PVI may contribute to the preservation of reproductive potential and prevention of obstetric losses.

The modern approach to the treatment of persistent PVI suggests the use of antiviral and immunomodulatory therapy. Due to its immunomodulatory and antiviral properties, inosine pranobex is used to treat viral diseases such as PVI, herpes simplex viruses, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and influenza.

Keywords: human papilloma virus, papillomavirus infection, immunotherapy, inosine pranobex, pregnancy

For citation: Tapilskaya N.I., Ob'edkova K.V., Krikheli I.O., Tsechoeva L.Sh., Glushakov R.I. Persistent human papillomavirus infection in the genesis of reproductive losses. Prospects for therapy *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):8–17. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-8-17.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сравнительно недавно одна из основных гипотез, объясняющих имплантацию полуаллогенного эмбриона в эндометрий, была связана с подавлением иммунитета в период беременности. К объяснению парадокса беременности подошли с шаблонами механизмов трансплантации органов или инвазивного роста опухоли [1]. Эта концепция была проверена на моделях животных, а также на пациентах с проблемами фертильности. В процессе многолетних наблюдений было установлено, что во время беременности происходят медленное и постепенное высвобождение отцовских/фетальных антигенов и изменение антигенной структуры сначала бластоцисты, затем эмбриона и плода. В отличие от трансплантации беременность не требует системного подавления иммунитета и имеет отличные от опухолевых клеток механизмы ускользания от иммунного ответа [2]. Для успешной имплантации необходимы прежде всего локальные изменения иммунного ответа на границе «эндометрий – плод», а затем «эндометрий – плацента». При этом плацента, являясь мишенью для вирусных инфекций, обладает уникальной способностью предотвращать распространение вируса и его передачу плоду [3].

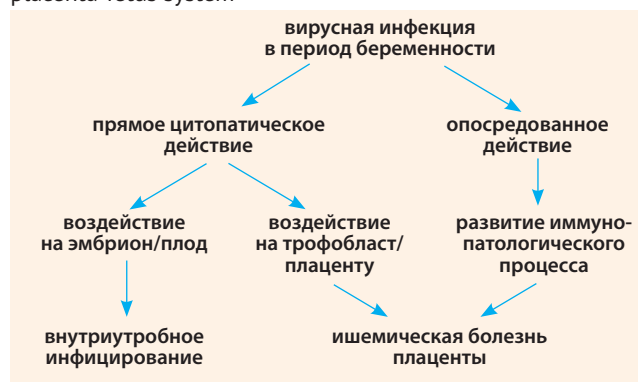
РОЛЬ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ В ГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

С развитием и совершенствованием методов идентификации микроорганизмов не нашла свое подтвержде-

ние еще одна, вторая догма, исходя из которой полость матки является стерильным компартментом репродуктивной системы [4]. Изучение микробиома в целом и виroma урогенитального тракта в частности является современным мейнстримом акушерства и гинекологии. Известно, что вирусные инфекции человека в зависимости от ниши внутри организма оказывают как прямое цитопатическое действие на эмбрион и/или трофобласт/плаценту, так и опосредованное действие посредством развития иммуннопатологического процесса (рис.) [5]. Сегодня уже очевидно, что многие персистирующие вирусные инфекции способны изменять микроокружение и/или модулировать локальный иммунный ответ, вызывая риски репродуктивных потерь (табл. 1) [6, 7].

● **Рисунок.** Действие вирусных инфекций на систему «плод – плацента – мать»

● **Figure.** The effect of viral infections on the mother-placenta-fetus system



● **Таблица 1.** Вирусные инфекции и риск потери беременности [7]
 ● **Table 1.** Viral infections and risk of pregnancy loss [7]

Высокий риск потери беременности	Значимый риск потери беременности
Вирус цитомегалии. Вирус иммунодефицита человека. Лихорадка денге. Вирус гриппа	Вирус простого герпеса. Вирус папилломы человека. Парвовирус В19. Вирус гепатита В. Полиомавирус ВК

Один из механизмов активации иммуноагрессии в отношении развивающегося эмбриона/плода заключается в изменении экспрессии неклассических молекул I класса главного комплекса гистосовместимости, которые избирательно экспрессируются на цитотрофобласте при плацентарном взаимодействии [8].

При нормально развивающейся беременности в первом триместре на цитотрофобласте, эндотелии плацентарно-хорионических сосудов экспрессируется HLA-G, где он отвечает за продукцию факторов ангиогенеза и играет ключевую роль в формировании толерантности матери к полуаллогенному плоду. Реализация этого механизма становится возможной благодаря тому, что HLA-G является лигандом для KIR-рецепторов NK-клеток и Т-лимфоцитов. При взаимодействии антигена с KIR-рецепторами материнских децидуальных NK-клеток происходят подавление их цитотоксичности и защита трофобласта от иммунного повреждения [9]. Различная степень дефицита экспрессии HLA-G приводит к нарушению иммунологической толерантности, неполноценной инвазии трофобласта, нарушению его развития [10].

Следует отметить, что персистенция некоторых вирусов в эндометрии может индуцировать нетоз нейтрофилов с образованием избыточного количества нейтрофильных ловушек. При этом гиперпродукция нейтрофильных ловушек вызывает:

- избыточный воспалительный ответ;
- повреждение эндотелиоцитов с последующим нарушением микроциркуляции, что особенно неблагоприятно в месте инвазии трофобласта в эндометрий;
- индукцию асептического воспаления с формированием каскада аутоиммунных реакций;
- стимуляцию аутореактивных В-клеток памяти с последующим синтезом аутоантител [11].

Кроме того, неоспоримо влияние ряда респираторных вирусов на эндометрий. Установлено, что вирус гриппа способен инфицировать макрофаги и моноциты крови, что обеспечивает его диссеминацию по кровеносному руслу и проникновение через плацентарный барьер с последующим заражением плода. Супрессия иммунной системы, спровоцированная вирусными белками, в этом случае накладывается на естественный процесс иммуносупрессии, возникающий во время беременности [12]. Существуют данные об индукции пандемическими и сезонными вирусами гриппа А молекул вышеупомянутого комплекса гистосовместимости I класса HLA-G. Это позволяет вирусу гриппа избежать иммунной защиты хозяина [13]. В то же время сверхэкспрессия молекул HLA-G, вызванная вирусом гриппа, в процессе беремен-

ности может нарушить баланс иммунной защиты клеток трофобласта лимфоцитов. В результате инфицирование клеток эндометрия вирусами гриппа А вызывает значительное изменение функциональной активности этих клеток.

Что касается распространенного в настоящее время вируса SARS-CoV-2, то, по имеющимся на сегодняшний день данным, риск вертикальной передачи вируса хотя и минимален, но полностью не исключен [14]. Однако в большинстве случаев вирус не обнаруживается ни в околоплодных водах, ни в тканях плаценты [15, 16].

Особый интерес среди репродуктивно-значимых инфекций занимают вирусы семейства герпеса и папилломавирусная инфекция (ПВИ), при этом последняя в силу отсутствия этиотропной терапии и широкой распространенности представляет определенную проблему (табл. 2) в области репродуктивной медицины [17, 18].

ПАПИЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

По всей видимости, иммунные механизмы, лежащие в основе персистенции ПВИ, являются патогенетическим базисом для формирования механизмов бесплодия, невынашивания и патологии беременности. Не выяснен вклад генетического полиморфизма матери и эмбриона, персистирующих типов вируса папилломы человека (ВПЧ), микробного пейзажа, а также суммарного влияния нескольких из этих факторов на качественное изменение биологического состояния матери и плода [19].

ВПЧ оказывает как прямое цитотоксическое, так и иммуноопосредованное действия на развитие эмбриона. Так, инфицирование бластоцисты ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го или 33-го типов приводит к последующему апоптозу трофобласта – фрагментации ДНК. ВПЧ 16-го типа индуцирует апоптоз в клеточной линии трофобласта первого триместра (HTR-8/SV нео). Клетки трофобласта, трансфицированные плазмидой, содержащей геном ВПЧ-16, имеют более высокую скорость апоптоза, чем трофобласты, трансфицированные пустой плазмидой [20].

При этом белок Е5 ВПЧ снижает уровень экспрессии HLA-G, что приводит к нарушению иммунологической толерантности [21]. Белок Е7 приводит к снижению экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса I (МСН I) на клеточной поверхности, делая эти клетки чувствительными к лизису NK-клетками [22]. Онкобелки Е6 и Е7 ВПЧ 16-го типа способствуют гибели клеток при трансфекции в трофобластах [23].

Цитотоксическая активность NK-клеток опосредуется экзцитозом предварительно сформированных цитотоксических гранул, содержащих перфорин и гранзимы. В урогенитальном тракте NK-клетки инфильтрируют в основном ВПЧ-ассоциированные пренеопластические поражения. При этом образуются частицы ВПЧ и происходит экспрессия белка L1. Использование менее специфичного маркера для NK-клеток CD56 демонстрирует повышенное количество CD56⁺-клеток в ВПЧ-ассоциированных предопухолевых поражениях. В исследовании V.M. Renoux et al. установлено, что NK-клетки

распознают, интернализируют и реагируют на вирусные частицы ВПЧ за счет экзоцитоза цитотоксических гранул и продукции цитокинов [24].

НК-клетки играют ключевую роль в иммунном ответе благодаря экзоцитозу цитотоксических гранул, а CD16 является основным рецептором, способным запустить цитотоксичность НК [25]. Связывание вирусных частиц ВПЧ и активность их взаимодействия с НК-клетками происходят опосредованно через рецептор CD16 на дендритных клетках. НК-клетки, присутствующие в этих предопухолевых поражениях, могут активироваться вирусными частицами L1 и убивать инфицированные ВПЧ-клетки.

Вирусные частицы ВПЧ индуцируют цитотоксическую активность НК-клеток, экспрессирующих CD16. Помимо уничтожения инфицированных клеток, это взаимодействие может высвобождать гранулизин, присутствующий в цитотоксических гранулах, который работает как алармин и активирует дендритные клетки. Кроме того, НК-клетки способны активировать адаптивные иммунные ответы посредством секреции цитокинов (IFN- γ и TNF- α) [26]. Таким образом, персистенция ПВИ способствует усилению цитотоксичности иммунокомпетентных клеток и секреции провоспалительных цитокинов, что может способствовать развитию хронического эндометрита (ХЭ), а также нарушению имплантации и инвазии трофобласта.

Суммируя накопленные знания о влиянии ПВИ на состояние локального иммунитета, можно постулировать, что ВПЧ, с одной стороны, имеет уникальную особенность ускользать от иммунного надзора, с другой – вызывает классическую, но часто неполноценную воспалительную реакцию. Незавершенная элиминация антигена приводит к персистенции ПВИ, что, в свою очередь, меняет экспрессию генов клеток эпителия. Данные механизмы вносят вклад в формирование ХЭ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О РОЛИ ПВИ В ГЕНЕЗЕ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ

По данным метаанализа 2016 г., роль ВПЧ в генезе репродуктивных потерь является достаточно противоречивой [6].

Распространенность ПВИ среди беременных, по данным различных эпидемиологических исследований (табл. 3), составляет от 5,2 до 35,3% [27–36].

Обобщенные данные свидетельствуют, что в зависимости от места забора материала для исследования общая распространенность ВПЧ при нормальной доношенной беременности составила 17,5% (95% ДИ: 17,3–17,7) для отделяемого из шейки матки, 8,3% (95% ДИ: 7,6–9,1) – для плацентарной ткани, 5,7% (95% ДИ: 5,1–6,3) – для около-

● **Таблица 2.** Механизмы самоэлиминации, персистенции и локальные иммунные эффекты длительной персистенции ПВИ [18]

● **Table 2.** Mechanisms of self-elimination, persistence and local immune effects of long-term persistent PVI [18]

Механизмы самоэлиминации	Механизмы персистенции ВПЧ	Иммунные эффекты длительной персистенции ПВИ
TLR-рецепторы		
Повышенная экспрессия TLR-рецепторов	Снижение экспрессии TLR-рецепторов и/или наличие их определенных полиморфизмов	Недостаточно данных
НК-клетки		
Недостаточно данных	Снижение цитотоксичности НК-клеток	НК-клетки инфильтрируют ВПЧ-ассоциированные пренеопластические поражения, увеличение цитотоксической активности CD16 ⁺ -клеток
CD4 и CD8 клетки		
Повышенная инфильтрация CD4. Повышенное соотношение CD4/CD8	Избыточная инфильтрация регуляторными Т-лимфоцитами. Повышенная инфильтрация CD8. Снижение соотношения CD4/CD8	Недостаточно данных
Антигенпрезентирующая функция		
Достаточная инфильтрация антигенпрезентирующих клеток	Снижение количества антигенпрезентирующих клеток и/или нарушение функции презентации антигенов	Снижение экспрессии молекул МНС класса I
Секреция цитокинов		
Достаточная продукция TNF- α мононуклеарами	Снижение продукции IFN- γ	Увеличение секреции растворимых форм IFN- γ и TNF- α
Th1/Th2-иммунный ответ		
Смещение иммунного ответа в сторону преобладания Th1	Смещение иммунного ответа в сторону преобладания Th2	Смещение иммунного ответа в сторону преобладания Th1

Примечание. CD – кластер дифференциации, IFN- γ – интерферон гамма, МНС – главный комплекс гистосовместимости, Th – вариант Т-хелперного ответа, TLR – Толл-подобные рецепторы, TNF- α – фактор некроза опухоли альфа.

● **Таблица 3.** Наиболее крупные исследования по распространенности ПВИ среди беременных
 ● **Table 3.** The largest studies on the prevalence of PVI among pregnant women

Авторы	Год публикации	Страна	Объем выборки, n	Срок беременности	Распространенность ПВИ, %	Наиболее частые типы ВПЧ, %	Примечание
Y.H. Kim et al. [28]	2014	Южная Корея	960	все триместры	24,3	16-й – 18,7, 39-й – 16,4, 53-й – 10,1	В исследование включены 190 женщин в послеродовом периоде
Y. Hong et al. [29]	2013	КНР (Нанкин)	3 139	23–26-я недели беременности	13,4	16-й – 29,6, 18-й – 14,7, 58-й – 14,2	–
H.M. Koskimaa et al. [30]	2012	Финляндия	329	ранний послеродовый период	16,4	нет данных	ВПЧ определялось из ротовой полости у 17,9% новорожденных
E.M. Smith et al. [31]	2010	США	333	3-й триместр	29,7	Высокого онкогенного риска – 19,8, 6-й, 11-й, 16-й, 18-й – 10,5	ВПЧ выделялся у 1,5% новорожденных
E.M. Smith et al. [32]	2004	США	577	35–39-я недели беременности	28,6	Высокого онкогенного риска – 18,0	ВПЧ выделялся из ротовой полости 2,4% беременных
S.M.M. Pereira et al. [33]	2010	Бразилия	371	до 37 недели беременности	35,3	Высокого онкогенного риска – 13,5	–
X. Castellsagué et al. [34]	2009	Испания	828	29–33-я недели беременности	6,5	16-й – 32,9, 6-й/11-й – 25,6, 31-й – 11,0	ВПЧ определялся у 19,7% младенцев, рожденных от ВПЧ-положительных и 16,9% младенцев, рожденных от ВПЧ-отрицательных матерей
K. Takakuwa et al. [35]	2006	Япония (Токио)	1 183	все триместры	12,5	52-й – 17,8, 16-й – 9,9, 58-й – 6,6	–
P. Tenti et al. [36]	1999	Италия	711	36–39-я недели беременности	5,2	Нет данных; тест-система включала определение 6-го, 11-го, 16-го, 18-го и 33-го типов ВПЧ	Частота вертикальной трансмиссии ВПЧ – 28,2%

плодных вод и 10,9% (95% ДИ: 10,1–11,7) – для пуповинной крови [37]. Частота обнаружения ВПЧ в отделяемом из шейки матки при самопроизвольных выкидышах и самопроизвольных преждевременных родах составляет 24,5 и 47,0% соответственно, в отделяемом из плаценты – 24,9% и при самопроизвольных выкидышах и самопроизвольных преждевременных родах – 50% [38].

В табл. 4 представлены данные различных исследований, проведенных с 1997 по 2013 г., согласно которым распространенность ПВИ при самопроизвольных выкидышах составляет от 24,5 до 60% случаев; при преждевременных родах – от 15,9 до 29,4% случаев; при преждевременных разрывах плодных оболочек – 27,3% случаев [39–44].

В исследовании по распространенности ВПЧ у пациенток с полипами эндометрия было установлено, что ВПЧ высокого онкогенного риска в цервикальном канале был идентифицирован в 31,0% случаев полипов эндометрия (n = 70), в 20% случаев микрополипов (n = 30) и в 13% случаев у пациентов контрольной группы (n = 30) [45]. В исследовании Л.В. Покуль и др. у пациенток с рецидивирующими полипами эндометрия распространенность ВПЧ составила 79,3%, положительная реакция на белок p16ink4a определена у 72,4% пациенток [46].

Эти данные подтверждают, что ВПЧ, как и другая полимикробная микробиота, в полости матки вызывает хронический эндометрит и полипообразование [47]. Инфекционные агенты способны провоцировать изменение экспрессии генов эндометриальных желез, что в некоторых случаях влияет на пространственную структуру эндометрия и при ультразвуковом исследовании определяется как полип эндометрия [48].

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС В ЛЕЧЕНИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПАПИЛОМОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Модулирование иммунного ответа является стратегией лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также обязательным компонентом терапии при трансплантациях органов и при злокачественных новообразованиях различных топических локализаций.

Гроприносин® – препарат, действующим веществом которого является применяемый с 1973 г. инозин пранобекс (инозин и ВД-диметиламино-2-пропанол в молярном соотношении 1 : 3) [49]. Он сочетает в себе противовирусное и иммуностимулирующее действия, связанные с увеличением продукции интерлейкинов, повышением

● **Таблица 4.** Эпидемиологические исследования ВПЧ и риска самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек

● **Table 4.** Epidemiological studies of HPV and the risk of spontaneous miscarriage, preterm labor and preterm premature rupture of membranes

Авторы	год публикации	Страна	Объем выборки, n	Основная группа	Группа сравнения	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень значимости, p
Самопроизвольный выкидыш							
L. Conde-Ferráz et al. [39]	2013	Мексика	277	Распространенность ПВИ 24,5% (34/139) 38,5% (15/39)	Распространенность ПВИ 15,2% (21/138) 15,2% (21/138)	1,80 (0,95–3,45) 2,14 (0,94–4,86)*	0,054 0,045*
S.K. Srinivas et al. [40]	2006	США	100	Распространенность ПВИ 57,1% (48/84)	Распространенность ПВИ 31,3% (5/16)	2,93 (0,84–11,63)	0,10
P.L. Hermonat et al. [41]	1997	США	40	Распространенность ПВИ 60% (15/25)	Распространенность ПВИ 20% (3/15)	1,83 (1,11–3,029)	0,033
Преждевременные роды							
G. Cho et al. [42]	2013	Южная Корея	311	15,9% среди ВПЧ-положительных (7/44)	13,9% среди ВПЧ-отрицательных (37/267)	1,148 (0,547–2,412)	0,718
Z. Zuo et al. [43]	2011	США	387	29,4% среди ВПЧ-положительных (47/160)	10,1% среди ВПЧ-отрицательных (23/227)	2,899 (1,838–4,574)	< 0,001
L.M. Gomez et al. [44]	2008	США	108	20% среди ВПЧ-положительных (15/30)	20% среди ВПЧ-отрицательных (6/30)	1,857 (1,149–3,002)	0,031
Преждевременный разрыв плодных оболочек							
G. Cho et al. [42]	2013	Южная Корея	311	27,3% среди ВПЧ-положительных (12/44)	14,2% среди ВПЧ-отрицательных (38/267)	2,260 (1,071–4,77)	0,029

Примечание. * – с учетом только TORCH-негативных случаев.

синтеза антител, усилением пролиферации Т-клеточного звена иммунитета [50, 51].

На фоне приема препарата происходит стимуляция хемотаксической фагоцитарной активности цитотоксических клеток, направленных на элиминацию инфекционного агента [52]. В 2020 г. в исследовании Оксфордского университета (Великобритания), Института передовых биологических наук (Япония), Института целевых открытий (Великобритания) было продемонстрировано, что инозин пранобекс повышает функциональную активность натуральных киллеров (NK-клеток) и лимфоцитов. Воздействие инозина пранобекса на клетки-мишени приводит к усилению экспрессии лигандов NKG2D и стимуляции клеточного иммунитета. В этом же многоцентровом исследовании было подчеркнуто, что инозин пранобекс безопасен, разрешен для медицинского применения при ВПЧ и обеспечивает эффективный терапевтический подход [53].

Метаанализ эффективности и безопасности инозина пранобекса с включением 5 367 пациентов с ВПЧ-ассоциированными патологическими поражениями кожи и слизистых оболочек продемонстрировал, что монотерапия была эффективной в 64,9% случаев (95% ДИ: 43,5–86,4), а комбинированная терапия – в 87,4% (95% ДИ: 83,7–91,1) [54]. В российском многоцентровом исследовании (n = 5 650) по лечению больных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями через 6 мес. после применения инозина пранобекса в монорежиме элиминация вируса отмечалась у 54,8%, при комбинированной терапии – у 84,2% [55].

При персистирующей ПВИ препарат назначают по 2 таблетки 3 р/день в течение 28 дней в виде монотерапии, при дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, назначают по 2 таблетки 3 р/день в течение 10 дней; далее проводят 2–3 аналогичных курса с интервалом в 10–14 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проанализированные нами данные позволяют сделать вывод, что ВПЧ, с одной стороны, демонстрирует уникальную особенность ускользать от иммунного надзора, с другой – инфицирование вирусом вызывает классическую, но часто неполноценную воспалительную реакцию. Незавершенная с позиции элиминации антигена воспалительная реакция, обусловленная особенностями врожденного и адаптивного иммунитета, приводит к персистенции ПВИ, что, в свою очередь, изменяет экспрессию генов клеток эпителия. Кроме того, персистирующая ПВИ становится базисом формирования механизмов бесплодия. Стратегией ее лечения становится модулирование иммунного ответа. Рассмотренный нами иммуномодулирующий препарат инозин пранобекс безопасен, показан для медицинского применения при ВПЧ и обеспечивает эффективный терапевтический подход в лечении персистирующей ВПЧ-инфекции.



Поступила / Received 01.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

- Chumduri C., Turco M.Y. Organoids of the Female Reproductive Tract. *J Mol Med (Berl)*. 2021. doi: 10.1007/s00109-020-02028-0.
- Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002;1(2):15–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9284523>.
- Silasi M., Cardenas I., Kwon J.Y., Racicot K., Aldo P., Mor G. Viral Infections during Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(3):199–213. doi: 10.1111/aji.12355.
- Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология*. 2014;16(1):104–109. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28335/pdf>.
- Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д., Сайковская Л.А., Семенова И.В., Тапильская Н.И. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. *Гены и клетки*. 2011;6(1):91–97. Режим доступа: <https://genescells.ru/article/znachenie-ekspressii-tlr-reseptorov-dlya-vybora-farmakologicheskoy-korrekcii-patologii-sheyki-matki-i-endometriya/>.
- Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. особенности диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2017;5(5):24–31. doi: 10.18565/aig.2017.5.24-31.
- Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A.W. The Role of Infection in Miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–133. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
- Rizzo R., Fainardi E., Rouas-Freiss N., Morandi F. The Role of HLA-Class Ib Molecules in Immune-Related Diseases, Tumors, and Infections 2016. *J Immunol Res*. 2017;2017:2309574. doi: 10.1155/2017/2309574.
- Cardenas I., Mor G., Aldo P., Lang S.M., Stabach P., Sharp A. et al. Placental Viral Infection Sensitizes to Endotoxin-Induced Pre-Term Labor: A Double Hit Hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(2):110–117. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00908.x.
- Rouas-Freiss N., Moreau P., LeMaout J., Papp B., Tronik-Le Roux D., Carosella E.D. Role of the HLA-G Immune Checkpoint Molecule in Pregnancy. *Hum Immunol*. 2021;S0198-8859(21)00010-0. doi: 10.1016/j.humimm.2021.01.003.
- Tong M., Abrahams V.M. Neutrophils in Preterm Birth: Friend or Foe? *Placenta*. 2020;102:17–20. doi: 10.1016/j.placenta.2019.12.010.
- Киселев О.И., Покровский В.И. *Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии*. СПб.: НИИ гриппа; 2012. 148 с.
- Chen H.X., Chen B.G., Shi W.W., Zhen R., Xu D.P., Lin A., Yan W.H. Induction of Cell Surface Human Leukocyte Antigen-G Expression in Pandemic H1N1 2009 and Seasonal H1N1 Influenza Virus-Infected Patients. *Hum Immunol*. 2011;72(2):159–165. doi: 10.1016/j.humimm.2010.11.009.
- Fenzia C., Biasin M., Cetin I., Vergani P., Mileto D., Spinillo A. et al. Analysis of SARS-CoV-2 Vertical Transmission during Pregnancy. *Nat Commun*. 2020;11(1):5128. doi: 10.1038/s41467-020-18933-4.
- Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S.A., Abbasi H., Mirjalili S.R., Behrouz A. et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):246–250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120.
- Moreno S.C., To J., Chun H., Ngai I.M. Vertical Transmission of COVID-19 to the Neonate. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2020;2020:8460672. doi: 10.1155/2020/8460672.
- Romero R., Espinoza J., Gonçalves L.F., Kusanovic J.P., Friel L., Hassan S. The role of Inflammation and Infection in Preterm Birth. *Semin Reprod Med*. 2007;25(1):21–39. doi: 10.1055/s-2006-956773.
- Hibma M.H. The Immune Response to Papillomavirus during Infection Persistence and Regression. *Open Virol J*. 2012;6:241–248. doi: 10.2174/1874357901206010241.
- Renoux V.M., Bisig B., Langers I., Dortu E., Clémenceau B., Thiry M. et al. Human Papillomavirus Entry into NK Cells Requires CD16 Expression and Triggers Cytotoxic Activity and Cytokine Secretion. *Eur J Immunol*. 2011;41(11):3240–3252. doi: 10.1002/eji.201141693.
- García-Iglesias T., Del Toro-Arreola A., Albarán-Somoza B., Del Toro-Arreola S., Sanchez-Hernandez P.E., Ramirez-Dueñas M.G. et al. Low NKp30, NKp46 and NKG2D Expression and Reduced Cytotoxic Activity on NK Cells in Cervical Cancer and Precursor Lesions. *BMC Cancer*. 2009;9:186. doi: 10.1186/1471-2407-9-186.
- Amiot L., Vu N., Samson M. Immunomodulatory Properties of HLA-G in Infectious Diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:298569. doi: 10.1155/2014/298569.
- Kirwan S., Merriam D., Barsby N., McKinnon A., Burshstyn D.N. Vaccinia Virus Modulation of Natural Killer Cell Function by Direct Infection. *Virology*. 2006;347(1):75–87. doi: 10.1016/j.virol.2005.11.037.
- Bayer A., Delorme-Axford E., Sleighter C., Frey T.K., Trobaugh D.W., Klimstra W.B. et al. Human Trophoblasts Confer Resistance to Viruses Implicated in Perinatal Infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):71.e1–71.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.060.
- Ouyang Y., Mouillet J.F., Coyne C.B., Sadovsky Y. Review: Placenta-Specific MicroRNAs in Exosomes – Good Things Come in Nano-Packages. *Placenta*. 2014;35 Suppl:S69–S73. doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.002.
- Cristiani C.M., Palella E., Sottile R., Tallero R., Garofalo C., Carbone E. Human NK Cell Subsets in Pregnancy and Disease: Toward a New Biological Complexity. *Front Immunol*. 2016;7:656. doi: 10.3389/fimmu.2016.00656.
- Lenz P., Day P.M., Pang Y.Y., Frye S.A., Jensen P.N., Lowy D.R., Schiller J.T. Papillomavirus-Like Particles Induce Acute Activation of Dendritic Cells. *J Immunol*. 2001;166(9):5346–5355. doi: 10.4049/jimmunol.166.9.5346.
- Muscianisi F., De Toni L., Giorato G., Carosso A., Foresta C., Garolla A. Is HPV the Novel Target in Male Idiopathic Infertility? A Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:643539. doi: 10.3389/fendo.2021.643539.
- Kim Y.H., Park J.S., Norwitz E.R., Park J.W., Kim S.M., Lee S.M. et al. Genotypic Prevalence of Human Papillomavirus Infection during Normal Pregnancy: A Cross-Sectional Study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):200–207. doi: 10.1111/jog.12155.
- Hong Y., Li S.Q., Hu Y.L., Wang Z.Q. Survey of Human Papillomavirus Types and Their Vertical Transmission in Pregnant Women. *BMC Infect Dis*. 2013;13:109. doi: 10.1186/1471-2334-13-109.
- Koskimaa H.M., Waterboer T., Pawlita M., Grénman S., Syrjänen K., Syrjänen S. Human Papillomavirus Genotypes Present in the Oral Mucosa of Newborns and Their Concordance with Maternal Cervical Human Papillomavirus Genotypes. *J Pediatr*. 2012;160(5):837–843. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.027.
- Smith E.M., Parker M.A., Rubenstein L.M., Haugen T.H., Hamsikova E., Turek L.P. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010:326369. doi: 10.1155/2010/326369.
- Smith E.M., Ritchie J.M., Yankowitz J., Wang D., Turek L.P., Haugen T.H. HPV Prevalence and Concordance in the Cervix and Oral Cavity of Pregnant Women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004;12(2):45–56. doi: 10.1080/10647440400009896.
- Pereira S.M., Etlinger D., Aguiar L.S., Peres S.V., Longatto Filho A. Simultaneous Chlamydia Trachomatis and HPV Infection in Pregnant Women. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(6):397–401. doi: 10.1002/dc.21219.
- Castellsagué X., Drudis T., Cañadas M.P., Gónci A., Ros R., Pérez J.M. et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Pregnant Women and Mother-to-Child Transmission of Genital HPV Genotypes: a Prospective Study in Spain. *BMC Infect Dis*. 2009;9:74. doi: 10.1186/1471-2334-9-74.
- Takakuwa K., Mitsui T., Iwashita N., Kobayashi I., Suzuki A., Oda T. Studies on the Prevalence of Human Papillomavirus in Pregnant Women in Japan. *J Perinat Med*. 2006;34(1):77–79. doi: 10.1515/JPM.2006.010.
- Tenti P., Zappatore R., Migliora P., Spinillo A., Belloni C., Carnevali L. Perinatal Transmission of Human Papillomavirus from Gravidae with Latent Infections. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):475–479. doi: 10.1016/S0029-7844(98)00459-1.
- Ambühl L.M., Baandrup U., Dybæk K., Blaakær J., Uldbjerg N., Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016;2016:3086036. doi: 10.1155/2016/3086036.
- Souho T., Benlemlih M., Bannani B. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126936. doi: 10.1371/journal.pone.0126936.
- Conde-Ferraz L., Chan May Ade A., Carrillo-Martínez J.R., Ayora-Talavera G., González-Losa Mdel R. Human Papillomavirus Infection and Spontaneous Abortion: A Case-Control Study Performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):468–473. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.002.
- Srinivas S.K., Ma Y., Sammel M.D., Chou D., McGrath C., Parry S., Elovitz M.A. Placental Inflammation and Viral Infection Are Implicated in Second Trimester Pregnancy Loss. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):797–802. doi: 10.1016/j.ajog.2006.05.049.
- Hermonat P.L., Han L., Wendel P.J., Quirk J.G., Stern S., Lowery C.L., Rechten T.M. Human Papillomavirus Is More Prevalent in First Trimester Spontaneously Aborted Products of Conception Compared to Elective Specimens. *Virus Genes*. 1997;14(1):13–17. doi: 10.1023/a:1007975005433.
- Cho G., Min K.J., Hong H.R., Kim S., Hong J.H., Lee J.K. et al. High-Risk Human Papillomavirus Infection Is Associated with Premature Rupture of Membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:173. doi: 10.1186/1471-2393-13-173.
- Gomez L.M., Ma Y., Ho C., McGrath C.M., Nelson D.B., Parry S. Placental Infection with Human Papillomavirus Is Associated with Spontaneous Preterm Delivery. *Hum Reprod*. 2008;23(3):709–715. doi: 10.1093/humrep/dem404.
- Zuo Z., Goel S., Carter J.E. Association of Cervical Cytology and HPV DNA Status during Pregnancy with Placental Abnormalities and Preterm Birth. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(2):260–265. doi: 10.1309/AJCP93JMIUEKRPW.

45. Tatarchuk T.F., Herman D.G. Endometrial Polyps and Micropolyps. Microbial Landscape of the Uterine Cavity and Its Role in Their Formation. *Reprod Endocrinol*. 2016;(32):14–21. doi: 10.18370/2309-4117.2016.32.14-21.
46. Покуль Л.В., Оразов М.Р., Лебедева М.Г., Чугунова Н.А., Ковалева М.Н., Ахматова А.Н. Эндометриальные полипы, ассоциированные с вирусом папилломы человека: обоснование патогенетической терапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(6):7–15. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2019/tom-18-nomer-6/37081>.
47. Espinós J.J., Fabregues F., Fontes J., García-Velasco J.A., Llacer J., Requena A. et al. Impact of Chronic Endometritis in Infertility: A SWOT Analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;S1472-6483(21)00059-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.02.003.
48. Тапильская Н.И., Будилевская О.В., Крысанова А.А., Толибова Г.Х., Копылова А.А., Цыгурдеева Н.Д. и др. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):72–81. doi: 10.18565/aig.2020.4.72-81.
49. Jones C.E., Dyken P.R., Huttenlocher P.R., Jabbour J.T., Maxwell K.W. Inosiplex Therapy in Subacute Sclerosing Panencephalitis. A Multicentre, Non-Randomised Study in 98 Patients. *Lancet*. 1982;1(8280):1034–1037. doi: 10.1016/S0140-6736(82)92097-9.
50. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017;19(5):4–9. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30007>.
51. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapata Ł., Bocian K., Drela N. Immunomodulatory Effects of Inosine Pranobex on Cytokine Production by Human Lymphocytes. *Acta Pharm*. 2015;65(2):171–180. doi: 10.1515/acph-2015-0015.
52. Sliva J., Pantzartz C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther*. 2019;36(8):1878–1905. doi: 10.1007/s12325-019-00995-6.
53. McCarthy M.T., Lin D., Soga T., Adam J., O'Callaghan C.A. Inosine Pranobex Enhances Human NK Cell Cytotoxicity by Inducing Metabolic Activation and NKG2D Ligand Expression. *Eur J Immunol*. 2020;50(1):130–137. doi: 10.1002/eji.201847948.
54. Елисева М.Ю., Мынбаев О.А. Роль вспомогательной иммунотерапии в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений кожи и слизистых оболочек. *Акушерство и гинекология*. 2011;(4):104–111. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-vspomogatelnoi-immunoterapii-v-reshenii-problem-VPCh-associirovannyh-patologicheskikh-porajenii-sлизистyh-obolochek-i-koji.html>.
55. Елисева М.Ю., Манухин И.Б., Мынбаев О.А., Зверева Н.С., Мишутин А.А., Царев В.Н. Противовирусный эффект инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях. *Акушерство и гинекология*. 2012;(2):107–114. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Protivovirusnyi-effekt-inozina-pranobeksa-pri-VPCh-associirovannyh-zabolevaniyah.html>.

References

1. Chumhuri C., Turco M.Y. Organoids of the Female Reproductive Tract. *J Mol Med (Berl)*. 2021. doi: 10.1007/s00109-020-02028-0.
2. Тапильская Н.И. The Role of the Immune System in the Pathogenesis of Pregnancy Loss. Preconditions for Pharmacological Correction. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2002;1(2):15–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9284523>.
3. Silasi M., Cardenas I., Kwon J.Y., Racicot K., Aldo P., Mor G. Viral Infections during Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(3):199–213. doi: 10.1111/aji.12355.
4. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кuznetsova I.V. Subclinical Inflammatory Diseases of the Pelvic Organs: Chronic Endometritis. *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;16(1):104–109. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28335/pdf>.
5. Proshin S.N., Glushakov R.I., Shabanov P.D., Saykovskaya L.A., Semonova I.V., Тапильская Н.И. The Value of the Expression of TLR-Receptors for the Selection of Pharmacological Correction of Pathology of the Cervix and Endometrium. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2011;6(1):91–97. (In Russ.) Available at: <https://genescells.ru/article/znachenie-ekspressii-tlr-retseptorov-dlya-vybora-farmakologicheskoy-korreksii-patologii-sheyki-matki-i-endometriya/>.
6. Savicheva A.M., Тапильская Н.И., Shipitsyna E.V., Vorobyeva N.E. Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis as Major Vaginal Microflora Balance Disorders: Diagnostic and Therapeutic Characteristics. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(5):24–31. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.5.24-31.
7. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S.E., Horne A.W. The Role of Infection in Miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–133. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
8. Rizzo R., Fainardi E., Rouas-Freiss N., Morandi F. The Role of HLA-Class Ib Molecules in Immune-Related Diseases, Tumors, and Infections 2016. *J Immunol Res*. 2017;2017:2309574. doi: 10.1155/2017/2309574.
9. Cardenas I., Mor G., Aldo P., Lang S.M., Stabach P., Sharp A. et al. Placental Viral Infection Sensitizes to Endotoxin-Induced Pre-Term Labor: A Double Hit Hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65(2):110–117. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00908.x.
10. Rouas-Freiss N., Moreau P., LeMaout J., Papp B., Tronik-Le Roux D., Carosella E.D. Role of the HLA-G Immune Checkpoint Molecule in Pregnancy. *Hum Immunol*. 2021;S0198-8859(21)00010-0. doi: 10.1016/j.humimm.2021.01.003.
11. Tong M., Abrahams V.M. Neutrophils in Preterm Birth: Friend or Foe? *Placenta*. 2020;102:17–20. doi: 10.1016/j.placenta.2019.12.010.
12. Kiselev O.I., Pokrovsky V.I. *Influenza during Pregnancy: A Combination of Functional and Infectious Immunosuppression*. St Petersburg: NII grippa; 2012. 146 p. (In Russ.).
13. Chen H.X., Chen B.G., Shi W.W., Zhen R., Xu D.P., Lin A., Yan W.H. Induction of Cell Surface Human Leukocyte Antigen-G Expression in Pandemic H1N1 2009 and Seasonal H1N1 Influenza Virus-Infected Patients. *Hum Immunol*. 2011;72(2):159–165. doi: 10.1016/j.humimm.2010.11.009.
14. Fenizia C., Biasin M., Cetin I., Vergani P., Mileto D., Spinillo A. et al. Analysis of SARS-CoV-2 Vertical Transmission during Pregnancy. *Nat Commun*. 2020;11(1):5128. doi: 10.1038/s41467-020-18933-4.
15. Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S.A., Abbasi H., Mirjalili S.R., Behforouz A. et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):246–250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120.
16. Moreno S.C., To J., Chun H., Ngai I.M. Vertical Transmission of COVID-19 to the Neonate. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2020;2020:8460672. doi: 10.1155/2020/8460672.
17. Romero R., Espinoza J., Goncalves L.F., Kusanovic J.P., Friel L., Hassan S. The role of Inflammation and Infection in Preterm Birth. *Semin Reprod Med*. 2007;25(1):21–39. doi: 10.1055/s-2006-956773.
18. Hibma M.H. The Immune Response to Papillomavirus during Infection Persistence and Regression. *Open Virol J*. 2012;6:241–248. doi: 10.2174/1874357901206010241.
19. Renoux V.M., Bisig B., Langers I., Dortu E., Clémenceau B., Thiry M. et al. Human Papillomavirus Entry into NK Cells Requires CD16 Expression and Triggers Cytotoxic Activity and Cytokine Secretion. *Eur J Immunol*. 2011;41(11):3240–3252. doi: 10.1002/eji.201141693.
20. Garcia-Iglesias T., Del Toro-Arreola A., Albarran-Somoza B., Del Toro-Arreola S., Sanchez-Hernandez P.E., Ramirez-Dueñas M.G. et al. Low NKP30, NKP46 and NKG2D Expression and Reduced Cytotoxic Activity on NK Cells in Cervical Cancer and Precursor Lesions. *BMC Cancer*. 2009;9:186. doi: 10.1186/1471-2407-9-186.
21. Amiot L., Vu N., Samson M. Immunomodulatory Properties of HLA-G in Infectious Diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:298569. doi: 10.1155/2014/298569.
22. Kirwan S., Merriam D., Barsby N., McKinnon A., Bu.rshyn DN. Vaccinia Virus Modulation of Natural Killer Cell Function by Direct Infection. *Virology*. 2006;347(1):75–87. doi: 10.1016/j.virol.2005.11.037.
23. Bayer A., Delorme-Axford E., Sleigher C., Frey T.K., Trobaugh D.W., Klimstra W.B. et al. Human Trophoblasts Confer Resistance to Viruses Implicated in Perinatal Infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):71.e1–71.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.060.
24. Ouyang Y., Mouillet J.F., Coyne C.B., Sadovsky Y. Review: Placenta-Specific MicroRNAs in Exosomes – Good Things Come in Nano-Packages. *Placenta*. 2014;35 Suppl:S69–S73. doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.002.
25. Cristiani C.M., Palella E., Sottile R., Tallero R., Garofalo C., Carbone E. Human NK Cell Subsets in Pregnancy and Disease: Toward a New Biological Complexity. *Front Immunol*. 2016;7:656. doi: 10.3389/fimmu.2016.00656.
26. Lenz P., Day P.M., Pang Y.Y., Frye S.A., Jensen P.N., Lowy D.R., Schiller J.T. Papillomavirus-Like Particles Induce Acute Activation of Dendritic Cells. *J Immunol*. 2001;166(9):5346–5355. doi: 10.4049/jimmunol.166.9.5346.
27. Muscianisi F., De Toni L., Giorato G., Carosso A., Foresta C., Garolla A. Is HPV the Novel Target in Male Idiopathic Infertility? A Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:643539. doi: 10.3389/fendo.2021.643539.
28. Kim Y.H., Park J.S., Norwitz E.R., Park J.W., Kim S.M., Lee S.M. et al. Genotypic Prevalence of Human Papillomavirus Infection during Normal Pregnancy: A Cross-Sectional Study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):200–207. doi: 10.1111/jog.12155.
29. Hong Y., Li S.Q., Hu Y.L., Wang Z.Q. Survey of Human Papillomavirus Types and Their Vertical Transmission in Pregnant Women. *BMC Infect Dis*. 2013;13:109. doi: 10.1186/1471-2334-13-109.

30. Koskimaa H.M., Waterboer T., Pawlita M., Grénman S., Syrjänen K., Syrjänen S. Human Papillomavirus Genotypes Present in the Oral Mucosa of Newborns and Their Concordance with Maternal Cervical Human Papillomavirus Genotypes. *J Pediatr*. 2012;160(5):837–843. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.027.
31. Smith E.M., Parker M.A., Rubenstein L.M., Haugen T.H., Hamsikova E., Turek L.P. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010:326369. doi: 10.1155/2010/326369.
32. Smith E.M., Ritchie J.M., Yankowitz J., Wang D., Turek L.P., Haugen T.H. HPV Prevalence and Concordance in the Cervix and Oral Cavity of Pregnant Women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004;12(2):45–56. doi: 10.1080/10647440400009896.
33. Pereira S.M., Etlinger D., Aguiar L.S., Peres S.V., Longatto Filho A. Simultaneous Chlamydia Trachomatis and HPV Infection in Pregnant Women. *Diagn Cytopathol*. 2010;38(6):397–401. doi: 10.1002/dc.21219.
34. Castellsagué X., Drudis T., Cañadas M.P., Goncé A., Ros R., Pérez J.M. et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Pregnant Women and Mother-to-Child Transmission of Genital HPV Genotypes: a Prospective Study in Spain. *BMC Infect Dis*. 2009;9:74. doi: 10.1186/1471-2334-9-74.
35. Takakuwa K., Mitsui T., Iwashita M., Kobayashi I., Suzuki A., Oda T. Studies on the Prevalence of Human Papillomavirus in Pregnant Women in Japan. *J Perinat Med*. 2006;34(1):77–79. doi: 10.1515/JPM.2006.010.
36. Tenti P., Zappatore R., Migliora P., Spinillo A., Belloni C., Carnevali L. Perinatal Transmission of Human Papillomavirus from Gravidae with Latent Infections. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):475–479. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00459-1.
37. Ambühl L.M., Baandrup U., Dybæk K., Blaakær J., Uldbjerg N., Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016;2016:3086036. doi: 10.1155/2016/3086036.
38. Souho T., Benlemlil M., Bennani B. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126936. doi: 10.1371/journal.pone.0126936.
39. Conde-Ferráez L., Chan May Ade A., Carrillo-Martínez J.R., Ayora-Talavera G., González-Losa Mdel R. Human Papillomavirus Infection and Spontaneous Abortion: A Case-Control Study Performed in Mexico. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):468–473. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.002.
40. Srinivas S.K., Ma Y., Sammel M.D., Chou D., McGrath C., Parry S., Elovitz M.A. Placental Inflammation and Viral Infection Are Implicated in Second Trimester Pregnancy Loss. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):797–802. doi: 10.1016/j.jajog.2006.05.049.
41. Hermonat P.L., Han L., Wendel P.J., Quirk J.G., Stern S., Lowery C.L., Rechtin T.M. Human Papillomavirus Is More Prevalent in First Trimester Spontaneously Aborted Products of Conception Compared to Elective Specimens. *Virus Genes*. 1997;14(1):13–17. doi: 10.1023/a:1007975005433.
42. Cho G., Min K.J., Hong H.R., Kim S., Hong J.H., Lee J.K. et al. High-Risk Human Papillomavirus Infection Is Associated with Premature Rupture of Membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:173. doi: 10.1186/1471-2393-13-173.
43. Gomez L.M., Ma Y., Ho C., McGrath C.M., Nelson D.B., Parry S. Placental Infection with Human Papillomavirus Is Associated with Spontaneous Preterm Delivery. *Hum Reprod*. 2008;23(3):709–715. doi: 10.1093/humrep/dem404.
44. Zuo Z., Goel S., Carter J.E. Association of Cervical Cytology and HPV DNA Status during Pregnancy with Placental Abnormalities and Preterm Birth. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(2):260–265. doi: 10.1309/AJCP93JMIUEKRPIW.
45. Tatarchuk T.F., Herman D.G. Endometrial Polyps and Micropolyps. Microbial Landscape of the Uterine Cavity and Its Role in Their Formation. *Reprod Endocrinol*. 2016;32(2):14–21. doi: 10.18370/2309-4117.2016.32.14-21.
46. Pokul L.V., Orazov M.R., Lebedeva M.G., Chugunova N.A., Kovaleva M.N., Akhmatova A.N. Endometrial Polyps Associated with Human Papillomavirus: A Rationale for Pathogenetic Therapy Clinical Inflammatory Diseases of the Pelvic Organs: Chronic Endometritis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(6):7–15. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2019/tom-18-nomer-6/37081>.
47. Espinós J.J., Fabregues F., Fontes J., García-Velasco J.A., Llácer J., Requena A. et al. Impact of Chronic Endometritis in Infertility: A SWOT Analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;S1472-6483(21)00059-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.02.003.
48. Tapilskaya N.I., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Tolibova G.Kh., Kopylova A.A. Endometrial Microbiota of Women with Chronic Endometritis and Idiopathic Infertility. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;4(72):72–81. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.4.72-81.
49. Jones C.E., Dyken P.R., Huttenlocher P.R., Jabbour J.T., Maxwell K.W. Inosiplex Therapy in Subacute Sclerosing Panencephalitis. A Multicentre, Non-Randomised Study in 98 Patients. *Lancet*. 1982;1(8280):1034–1037. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92097-9.
50. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-Associated Diseases of the Cervix. Complex Therapy Options. *Ginekologiya = Gynecology*. 2017;19(5):4–9. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30007>.
51. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapala Ł., Bocian K., Dreła N. Immunomodulatory Effects of Inosine Pranobex on Cytokine Production by Human Lymphocytes. *Acta Pharm*. 2015;65(2):171–180. doi: 10.1515/acph-2015-0015.
52. Sliva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther*. 2019;36(8):1878–1905. doi: 10.1007/s12325-019-00995-6.
53. McCarthy M.T., Lin D., Soga T., Adam J., O'Callaghan C.A. Inosine Pranobex Enhances Human NK Cell Cytotoxicity by Inducing Metabolic Activation and NKG2D Ligand Expression. *Eur J Immunol*. 2020;50(1):130–137. doi: 10.1002/eji.201847948.
54. Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. The Role of Adjuvant Immunotherapy in the Solution of Problems of HPV-Associated Mucosal and Skin Lesions. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2011;4(4):104–111. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-vspomogatelnoi-immunoterapii-v-reshenii-problem-VPCh-associirovannyh-patologicheskikh-porajenii-slizistykh-obolochek-i-koji.html>.
55. Eliseeva M.Yu., Manukhin I.B., Mynbaev O.A., Zvereva N.S., Mishutina A.A., Tsarev V.N. Antiviral Effect of Inosine Pranobex in HPV-Associated Diseases. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;2(2):107–114. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Protivovirusnyi-effekt-inozina-pranobeksa-pri-VPCh-associirovannyh-zabolevaniyah.html>.

Вклад авторов

Концепция статьи – Тапильская Н. И., Глушаков Р.И.
 Написание текста – Тапильская Н. И., Обьедкова К.В., Крихели И.О.
 Обзор литературы – Цечоева Л.Ш., Обьедкова К.В.
 Перевод на английский язык – Крихели И.О., Цечоева Л.Ш.
 Обзор литературы – Цечоева Л.Ш., Обьедкова К.В.
 Редактура/Редактирование – Тапильская Н. И., Глушаков Р.И.

Contribution of authors

Concept of the article – Natalia I. Tapilskaya, Ruslan I. Glushakov
 Text development – Natalia I. Tapilskaya, Ksenia V. Ob'edkova, Inna O. Krikheli
 Literature review – Leila Sh. Tsechoeva., Ksenia V. Ob'edkova
 Translation into English – Inna O. Krikheli, Leila Sh. Tsechoeva
 Editing – Natalia I. Tapilskaya, Ruslan I. Glushakov

Информация об авторах:

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; tapnatalia@yandex.ru

Объедкова Ксения Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; iagmail@ott.ru

Крихели Инна Отаровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; iagmail@ott.ru

Цечоева Лейла Шахмурзаевна, к.м.н., заведующая гинекологическим отделением, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе; 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, литер А; doctor-leila@yandex.ru

Глушаков Руслан Иванович, к.м.н., начальник отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; glushakovruslan@gmail.com

Information about the authors:

Natalia I. Tapilskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading research scientist. The Department of assisted reproductive technologies, 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 and gynecology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; tapnatalia@yandex.ru

Ksenia V. Ob'edkova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Assisted Reproductive Technologies, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; iagmail@ott.ru

Inna O. Krikheli, Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the department of assisted reproductive technologies, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleyevskaya Line, St Petersburg, 199034, Russia; iagmail@ott.ru

Leila Sh. Tsechoeva, Cand. Sci. (Med.), Head of Division of Gynecology, St Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze; letter A, 3, Budapeshtskaya St., St Petersburg, 192242, Russia; doctor-leila@yandex.ru

Ruslan I. Glushakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the department (medical and biological research) of the research center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; assistant professor of the pharmacology with the course of clinical pharmacology and pharmacoeconomics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; glushakovruslan@gmail.com

Оксидативный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция

С.И. Гамидов^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9128-2714, safargamidov@yandex.ru

Т.В. Шатылко^{✉1}, ORCID: 0000-0002-3902-9236, ialectic.law@gmail.com

А.Ю. Попова¹, ORCID: 0000-0003-1163-5602, alina-dock@yandex.ru

Н.Г. Гасанов¹, ORCID: 0000-0003-4695-9789, natiqhasan@gmail.com

Р.С. Гамидов², ORCID: 0000-0002-1765-4874

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

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

Резюме

Одной из ведущих причин нарушения функции сперматозоидов является оксидативный стресс. Избыточная концентрация активных форм кислорода приводит к повреждению мембран сперматозоидов и нарушению целостности их ДНК, что отражается не только на вероятности наступления беременности естественным путем, но и на результатах применения вспомогательных репродуктивных технологий и риске невынашивания беременности. Сперматозоиды крайне уязвимы перед оксидативным стрессом, учитывая ограниченный функциональный запас их антиоксидантных систем и аппарата репарации ДНК. Часто причиной появления активных форм кислорода являются факторы образа жизни, большинство из которых являются модифицируемыми. Как модификация образа жизни, так и применение антиоксидантных биологически активных добавок являются адекватными и совместимыми друг с другом способами борьбы с мужским бесплодием, ассоциированным с оксидативным стрессом. Поиск других внутренних и внешних источников активных форм кислорода, выявление этиологии оксидативного стресса и лечение соответствующих заболеваний необходимы для успешной регуляции окислительно-восстановительных процессов в мужской репродуктивной системе в клинической практике, что необходимо не только для преодоления бесплодия, но и для предотвращения индуцированных эпигенетических нарушений у последующих поколений. В статье проанализированы молекулярные механизмы мужского идиопатического бесплодия. Авторы предлагают обзор способов предотвращения оксидативного стресса как одной из причин субфертильности. В статье представлен обзор средств современной фармакотерапии, а также возможностей устранения последствий влияния активных форм кислорода на сперматогенез и мужскую репродуктивную систему в целом.

Ключевые слова: антиоксидантная защита, оксидативный стресс, сперматогенез, мужское бесплодие, субфертильность

Для цитирования: Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Гамидов Р.С. Оксидативный стресс сперматозоидов: клиническое значение и коррекция. *Медицинский совет*. 2021;(3):19–27. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-19-27.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sperm oxidative stress: clinical significance and management

Safai I. Gamidov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9128-2714, safargamidov@yandex.ru

Taras V. Shatylo^{✉1}, ORCID: 0000-0002-3902-9236, ialectic.law@gmail.com

Alina Yu. Popova¹, ORCID: 0000-0003-1163-5602, alina-dock@yandex.ru

Natig G. Gasanov¹, ORCID: 0000-0003-4695-9789, natiqhasan@gmail.com

Ruslan S. Gamidov², ORCID: 0000-0002-1765-4874

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Oxidative stress is one of the leading causes of sperm dysfunction. Excessive amounts of reactive oxygen species can damage sperm membranes and disrupt their DNA integrity, which affects not only the likelihood of getting pregnant naturally, but also the clinical outcomes of assisted reproductive technologies and the risk of miscarriage. Sperm cells are extremely vulnerable to oxidative stress, given the limited functional reserve of their antioxidant systems and the DNA repair apparatus. Lifestyle factors, most of which are modifiable, often trigger generation of reactive oxygen species. Both the lifestyle modification and use of antioxidant dietary supplements are adequate and compatible ways to combat male oxidative stress-associated infertility. The search for other internal and external sources of reactive oxygen species, the identification of the etiology of oxidative stress and treatment of respective diseases are necessary for the successful regulation of redox processes in the male reproductive system in clinical practice, which is required not only to overcome infertility, but also to prevent induced epigenetic disorders in subsequent generations.

The article presents the analysis of the molecular mechanisms of male idiopathic infertility. The authors provide an overview of how to prevent oxidative stress as one of the causes of subfebrile fever. The article provides an overview of modern therapeutics, as well as the options for eliminating the consequences of the effect of reactive oxygen species on spermatogenesis and male reproductive system in general.

Keywords: antioxidant protection, oxidative stress, spermatogenesis, male infertility, subfertility

For citation: Gamidov S.I., Shatylko T.V., Popova A.Yu., Gasanov N.G., Gamidov R.S. Sperm oxidative stress: clinical significance and management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):19–27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-19-27.

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

ВВЕДЕНИЕ

Причинами субфертильности у мужчин могут быть варикоцеле, крипторхизм, гипогонадизм и генетические факторы. Однако примерно у 25% пар основную причину бесплодия выделить не удается, и такое бесплодие называют идиопатическим [1]. Одним из механизмов, предположительно вызывающих идиопатическое бесплодие, является воздействие активных форм кислорода (АФК). Повышенная концентрация АФК в сочетании с ослаблением антиоксидантной защиты приводит к окислительно-восстановительному дисбалансу, снижению подвижности сперматозоидов и повреждению их ДНК. Большое количество ненасыщенных жирных кислот в мембранах сперматозоидов делает их особо уязвимыми к повреждающему действию АФК. Перекисное окисление липидов приводит к повышенной окислительной нагрузке на клеточный аппарат. Запускается цепочка событий, состоящая из потери целостности клеточной мембраны, повышения ее проницаемости, снижения подвижности сперматозоида, структурного повреждения ДНК и апоптоза. К проявлениям оксидативного стресса в мужской репродуктивной системе способны приводить некоторые внутренние и внешние факторы.

Так, инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивных органов (например, хронический простатит), а также системные острые респираторные вирусные заболевания всегда сопровождаются развитием оксидативного стресса, что негативно влияет на сперматогенез и фертильность, в том числе в постковидном периоде [2]. Хотя данные о проникновении нового коронавируса SARS-CoV-2 в репродуктивную систему у мужчин противоречивы, можно с высокой долей уверенности утверждать, что системное воздействие воспаления и «цитокинового шторма» при заболевании COVID-19 оказывают негативное влияние на репродуктивные органы и сперматогенез [2]; описываются случаи затяжного периода восстановления нормальных параметров спермы после перенесенного заболевания COVID-19 [3].

В настоящее время нет единой точки зрения относительно того, каких пациентов следует направлять на лабораторную оценку выраженности оксидативного стресса. Нет и общего понимания того, какой лабораторный тест оптимален в той или иной клинической ситуации. Продолжаются споры о предпочтительном виде, дозах и продолжительности антиоксидантной терапии [4]. Необходимо дальнейшее изучение источников продукции АФК, различных лабораторных тестов и связи между оксидативным стрессом и наступлением бере-

менности естественным путем или в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (БРТ).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Оксидативный стресс определяют как дисбаланс между продукцией АФК и нейтрализующей способностью антиоксидантных систем [5]. Уязвимость сперматозоидов перед оксидативным стрессом обусловлена высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот в плазматической мембране и слабой компенсаторной способностью систем антиоксидантной защиты и репарации ДНК [6, 7]. Определенный уровень генерации АФК необходим для созревания сперматозоидов, акросомальной реакции, капацитации, гиперактивации и проникновения их в яйцеклетку [8]. Также АФК могут выполнять функцию молекул-мессенджеров, модулируя НАДФН-оксидазу и работу цепи переноса электронов в митохондриях. В сперматозоидах метаболизм супероксид-аниона регулируется НАДФН-оксидоредуктазой совместно с ксантинооксидазой клеток и семенной плазмы [9]. Незрелые сперматозоиды с остатками цитоплазмы генерируют больше АФК по сравнению с морфологически нормальными сперматозоидами [10].

Лейкоциты спермы – еще один источник АФК, продуцирующий их в 100 раз больше, чем сперматозоиды в физиологических условиях. Это естественное следствие их основной функции, т.к. эти клетки представляют собой первую линию защиты от возбудителей инфекций, для чего им необходима способность выделять агрессивные химические соединения и инициировать воспалительный ответ [11]. Формирующийся в результате дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами приводит к клеточному повреждению. АФК, противодействующие инфекционному возбудителю, могут повредить и клетки хозяина, а именно их мембраны или даже ДНК. Молекулы ДНК подвержены воздействию АФК, которое может проявляться как модификация оснований и разрывы цепочек [12]. Значительная роль оксидативного стресса в этиологии повреждений ДНК у бесплодных мужчин была показана во многих исследованиях [13].

Когда генерация АФК становится избыточной, она перевешивает нейтрализующую способность ферментных и неферментных систем антиоксидантной защиты семенной плазмы. АФК являются естественными продуктами превращения кислорода в рамках метаболических процессов и играют важную роль в передаче клеточного сигнала и регуляции гомеостаза [14]. Источники этих молекул и ионов бывают эндогенными и экзогенными.

ВНУТРЕННИЕ (ЭНДОГЕННЫЕ) ИСТОЧНИКИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Окислительно-восстановительные реакции аэробного метаболизма приводят к образованию АФК в качестве побочных продуктов. В митохондриях эти реакции требуют наличия никотинамид-аденин-динуклеотида (НАД) как донора и акцептора в цепи переноса электронов, делающих возможным синтез аденозин-трифосфата (АТФ).

Наряду с повышением температуры мошонки, именно окислительный стресс и АФК-индуцированное повреждение ДНК служат основными патогенетическими факторами бесплодия при варикоцеле [8]. Установлено, что варикоцелэктомия приводит к снижению перекисного окисления липидов в семенной жидкости и уменьшению повреждения ДНК [15]. В то же время при неудаче первичной варикоцелэктомии репродуктивные проблемы могут сохраняться [16].

Увеличение концентрации АФК также ассоциировано с инфекциями мужских половых желез, включая простату, семенные пузырьки, бульбоуретральные железы, придатки яичек и сами яички [17]. Вероятно, это связано со способностью лейкоцитов вырабатывать в 1000 раз больше АФК и свободных радикалов, чем любая другая аэробная клетка [11]. Наличие микробного возбудителя независимо от присутствия лейкоцитов также способствует накоплению АФК [18].

Мужскому бесплодию способствует гипергликемия. Установлена взаимосвязь между сахарным диабетом или предиабетом с усилением окислительного стресса и изменением показателей спермограммы [18].

ВНЕШНИЕ (ЭКЗОГЕННЫЕ) ИСТОЧНИКИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Внешними факторами окислительного стресса являются курение, употребление алкоголя, ионизирующее излучение и тяжелые металлы. Курение приводит к снижению концентрации и подвижности сперматозоидов, а также изменению их морфологии [20]. Также курение стимулирует хронический воспалительный ответ, в результате которого в семенной тракт попадают лейкоциты и повышают локальный уровень АФК [21].

Избыточное употребление алкоголя может угнетать сперматогенез, ухудшать морфологию сперматозоидов, негативно сказываться на уровне тестостерона в крови и объеме эякулята, а также вызывать окислительный стресс [22]. Продукция ацетальдегида при избыточном употреблении спиртного стимулирует образование АФК [5].

Изменение функции сперматозоидов и повреждение ДНК может наблюдаться при контакте с тяжелыми металлами, такими как свинец, кадмий, железо и медь, а также с другими поллютантами, в т. ч. фталатами и пестицидами [23]. Злокачественные опухоли нельзя однозначно отнести к экзогенным или эндогенным источникам АФК, но проводимая лучевая терапия или химиотерапия однозначно способна приводить к окислительному стрессу. Действие таких лекарственных препаратов, как цисплатин, доксорубин или циклофосфамид, ассоциировано с избыточной генерацией АФК [23]. Лучевая терапия независимо от дру-

гих факторов способна приводить к окислительному стрессу, а низкодозное излучение модулирует активность НАД-оксидазы и провоцирует гибель сперматозоидов [25, 26].

СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

В семенной жидкости работают ферментные и неферментные системы антиоксидантной защиты от АФК, функционально дополняющие друг друга.

Основными антиоксидантными ферментами спермы являются супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза [9]. Эти металлосодержащие ферменты присутствуют как внутри клеток, так и в семенной плазме. Супероксиддисмутаза катализирует разрушение (дисмутацию) супероксид-аниона, а ее активный центр содержит медь и цинк [27]. Она имеет две основные изоформы: SOD1, на которую приходится 75% антиоксидантной активности, и SOD3, на которую приходятся оставшиеся 25% [28]. Активность супероксиддисмутазы в сперме положительно коррелирует с концентрацией и подвижностью сперматозоидов [29].

Каталаза способствует разложению перекиси водорода на воду и молекулярный кислород. Ядро-гем с атомом железа является характерной структурной особенностью этого фермента, который может быть обнаружен в цитоплазме, эндоплазматическом ретикулуме и других органеллах. Он синтезируется в простате и нужен для капацитации сперматозоидов [9]. Уровень каталазы положительно коррелирует с прогрессивной подвижностью сперматозоидов у условно здоровых мужчин [30].

Глутатионпероксидаза отвечает за каталитическую редукцию перекиси водорода и органических пероксидов, включая перекиси фосфолипидов [27]. Этот фермент в сперматозоидах локализуется преимущественно в матриксе митохондрий. Особая его изоформа защищает ДНК от окислительного повреждения, в т. ч. при конденсации хроматина [31]. Зафиксировано снижение активности глутатионпероксидазы в сперме при тяжелой астенозооспермии, олигозооспермии и тератозооспермии [32].

Неферментные системы антиоксидантной защиты еще более многообразны и основаны на биохимических свойствах некоторых витаминов, глутатиона, коэнзима Q10, карнитина и различных минералов, таких как селен, цинк, медь и хром [33]. Именно неферментные системы являются наиболее подходящей мишенью для эмпирической терапии мужского бесплодия.

ДИАГНОСТИКА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Измерение уровня АФК в сперме позволяет установить, кто из пациентов может получить пользу от антиоксидантной терапии. Для этого были предложены различные диагностические тесты. Ни в каких клинических рекомендациях не рекомендуется рутинное измерение уровня АФК, а показания к тестированию не сформулированы. Вероятно, астенозооспермию можно считать маркером окислительного стресса [5]. Вискозипатия также может свидетельствовать о повышенной генерации АФК, т. к. она ассоциирована

с повышенным уровнем малондиальдегида. Лейкоцитоспермия, или высокая концентрация круглых клеток, являющихся одним из основных источников АФК, также говорит о потенциальной ценности обследования на предмет оксидативного стресса, как и тератозооспермия, при которой сперматозоиды содержат цитоплазматическую каплю [4]. Некроспермия, выявленная с помощью гипоосмотического теста, свидетельствует о повреждении мембран сперматозоидов, одной из причин которого является перекисное окисление липидов. Некоторые исследования говорят о целесообразности обследования на оксидативный стресс всех пациентов с идиопатическим бесплодием [34].

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Целью назначения антиоксидантной терапии является снижение продукции АФК и/или повышение содержания антиоксидантов в сперме, направленное на уменьшение выраженности оксидативного стресса сперматозоидов [35]. Доступные антиоксидантные добавки для перорального приема содержат такие компоненты, как витамин С, витамин Е, коэнзим Q10, ацетилцистеин, карнитины, цинк, селен и их комбинации. Во многих исследованиях оценивалась эффективность антиоксидантов в лечении мужского бесплодия или подготовке к зачатию [36]. В большинстве из этих исследований было продемонстрировано улучшение по одному или нескольким параметрам спермограммы [37–39]. Однако есть и такие исследования, в которых положительного эффекта отмечено не было [40, 41].

Применение комбинированных антиоксидантных препаратов при мужском бесплодии обосновывается тем, что недостаток хотя бы одного компонента защитных систем уже способен вызвать снижение антиоксидантной способности семенной плазмы [42]. Биологически активные добавки могут выступать в качестве дополнительных источников антиоксидантных соединений и обладают минимальным количеством побочных явлений [43]. Идеальный антиоксидантный препарат для перорального приема должен способствовать достижению хорошей концентрации в семенном тракте и восстанавливать уровень элементов, необходимых для сперматогенеза [44]. Антиоксидантная добавка должна повышать темпы устранения АФК и свободных радикалов из семенной плазмы [35].

Самым изученным компонентом антиоксидантных добавок является L-карнитин и его различные производные. Большинство новых биологически активных добавок с хорошей эффективностью содержат его в своем составе, причем преимущественно в качестве основного действующего вещества [45]. Его эффективность доказана не только при идиопатическом бесплодии, но и при наличии явных этиологических факторов, в т.ч. при варикоцеле-ассоциированной субфертильности [46].

Содержание аскорбиновой кислоты в семенной плазме в 10 раз выше, чем в сыворотке крови [47]. Уровень витамина С в семенной плазме положительно коррелирует с долей морфологически нормальных сперматозоидов [48]. Чем ниже уровень витамина С, тем выше индекс

фрагментации ДНК сперматозоидов [49]. Установлено, что прием аскорбиновой кислоты снижает уровень перекисидации и влияет на выраженность гистологических изменений семенных канальцев яичка у крыс с сахарным диабетом в эксперименте [50]. Эти данные позволяют охарактеризовать аскорбиновую кислоту как полезный компонент добавок для лечения мужского бесплодия.

Витамин Е обладает мембранотропным действием и способен защищать клеточные мембраны от проявлений оксидативного стресса. Он предотвращает перекисное окисление липидов и захватывает свободные радикалы, гидроксиды и супероксиды [42]. Клинические исследования демонстрируют улучшение функции сперматозоидов после 3 мес. приема витамина Е [51]. Сообщается о повышении подвижности сперматозоидов, которое ассоциировано со снижением образования малондиальдегида, являющегося конечным продуктом перекисидации липидов. В исследовании Suleiman et al. у 21% пар, где мужчина 6 мес. принимал витамин Е, наступала беременность [52]. Таким образом, токоферол также является ценным компонентом антиоксидантных добавок [53].

Коэнзим Q10 – жирорастворимый антиоксидант, предотвращающий перекисное окисление липидов. В физиологических условиях он регулирует цепь переноса электронов в митохондриях [54]. В клиническом исследовании было продемонстрировано положительное влияние коэнзима Q10 на все показатели спермограммы [55]. Этот антиоксидант оказывает протективное действие в отношении влияния АФК и повреждения ДНК сперматозоидов [56]. Была продемонстрирована его эффективность в т.ч. и при оксидативном стрессе, вызванном варикоцеле [54]. Коэнзим Q10 может восстанавливать антиокислительные свойства других антиоксидантов, таких как витамины Е и С [57].

Селен является нутриентом, необходимым для нормального роста яичек, сперматогенеза, подвижности и нормального функционирования сперматозоидов. Дефицит селена приводит к атрофии эпителия семенных канальцев, нарушениям сперматогенеза и созревания сперматозоидов, уменьшению объема яичек, снижению подвижности и ухудшению морфологии сперматозоидов (особенно в области головки и шейки) [58]. Механизм, с помощью которого селен снижает выраженность оксидативного стресса и улучшает показатели спермограммы, достоверно неизвестен, но, скорее всего, он реализуется посредством селенсодержащих ферментов, таких как глутатионпероксидаза. Другие селенсодержащие ферменты участвуют в сперматогенезе и синтезе тестостерона [59]. У млекопитающих идентифицировано по крайней мере 25 селенопротеинов, ответственных за поддержание структурной целостности сперматозоидов. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях селен успешно сочетался с другими антиоксидантами [60, 61].

Цинк – второй по содержанию металлический ион в человеческом организме, который является кофактором для многих ферментов, участвующих в транскрипции ДНК и синтезе белка, играющих важнейшую роль в репродукции. Этот элемент участвует в регуляции таких процессов, как спермидогенез, дифференциация гонад и развитие яичка, синтез

гонадотропинов, формирование и созревание сперматозоидов, акросомальная реакция и фертилизация [62, 63]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, дефицит цинка может затрагивать до одной трети мирового населения. Наряду с различными антиоксидантными ферментами он может улучшать показатели спермограммы и увеличивать вероятность наступления беременности в парах, где у мужчины есть олигоастенотерозоспермия [64].

Влияние фолиевой кислоты или ее дефицита на сперматогенез не так хорошо изучено. В целом исследований, подтверждающих ценность этого соединения при идиопатическом бесплодии, крайне мало. Добавки с фолиевой кислотой ценны при бесплодии, ассоциированном с полиморфизмами метилентетрагидрофолатредуктазы [65]. Высокие дозы фолатов способны менять метилом сперматозоидов [66]. Пожалуй, самым важным свойством этого компонента нутритивных добавок является то, что фолиевая кислота защищает эпигеном от неблагоприятного внешнего воздействия, в т.ч. от различных поллютантов, эффект которых может быть выражен на протяжении нескольких поколений после экспозиции [67].

Адекватное потребление не только фолиевой кислоты, но и витамина B12 критически важно для поддержания фертильности у мужчин с мутациями метилентетрагидрофолатредуктазы, особенно при генотипе с аллелем T [68]. Цианокобаламин нельзя считать истинным антиоксидантом, но доказано его положительное влияние на подвижность, жизнеспособность и целостность ДНК сперматозоидов, перенесших криоконсервацию [69].

Рецепторы к витамину D встречаются в яичке, придатке яичка, простате, семенных пузырьках и самих сперматозоидах; вероятно, именно это обуславливает роль витамина D в поддержании мужской фертильности [70]. Также в придатках яичек, семенных пузырьках и простате были обнаружены ферменты, метаболизирующие витамин D. Hammoud et al. показали, что уровень витамина D в сыворотке крови коррелирует с показателями спермограммы после учета возраста, индекса массы тела и вредных привычек [71]. Есть данные, что среди бесплодных мужчин дефицит витамина D встречается значительно чаще, чем среди фертильных [72].

Недавно в России появилась новая биологически активная добавка Вирфертил, содержащая комплекс антиоксидантных

компонентов (L-аргинин, L-карнитин, коэнзим Q10, цинк, селен, витамины E, C, D3, B6, B12, фолиевая кислота). Многокомпонентный состав Вирфертила обеспечивает выраженный синергизм действия на разные процессы сперматогенеза и качество спермы. В исследовании д.м.н., профессора Северо-Западного медицинского университета С.Н. Калининой у пациентов с идиопатическим бесплодием и сперматологическими нарушениями применение Вирфертила в течение 12 нед. приводило к повышению качества и фертильности спермы за счет повышения концентрации и подвижности сперматозоидов, снижения уровня повреждения ДНК, а также увеличению концентрации витамина D в крови, что положительно влияло на капацитацию сперматозоидов [73]. Таким образом, убедительно доказано, что комплекс Вирфертил имеет сбалансированный состав и эффективен в лечении мужского идиопатического бесплодия, безопасен, не имеет побочных эффектов и может применяться в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что АФК необходимы для успешной реализации таких событий, как капацитация и акросомальная реакция, повышение их концентрации на фоне снижения антиоксидантной защиты приводит к оксидативному стрессу, в свою очередь, вызывающему перекисное окисление липидов мембран сперматозоидов, снижение их подвижности, повреждение ДНК, неблагоприятные исходы применения вспомогательных репродуктивных технологий и невынашивание беременности, а также повышение риска генетических нарушений у потомства. Диагностические и терапевтические стратегии при оксидативном стрессе многообразны, а единый общепризнанный подход к решению этой проблемы пока не сформирован. Учитывая это, биологически активные добавки комбинированного состава с широким спектром антиоксидантного действия на данный момент представляют наиболее обоснованный и безопасный вариант помощи пациентам с мужским бесплодием и прямыми или косвенными признаками оксидативного стресса сперматозоидов.

Поступила / Received 01.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021
Принята в печать / Accepted 15.03.2021

Список литературы

1. Alahmar A. Effect of Vitamin C, Vitamin E, zinc, selenium, and coenzyme Q10 in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Int J Infert Fetal Med.* 2017;8(2):45–49. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318740562_Effect_of_Vitamin_C_Vitamin_E_Zinc_Selenium_and_Coenzyme_Q10_in_Infertile_Men_with_Idiopathic_Oligoasthenozoospermia.
2. Khalili M.A., Leisegang K., Majzoub A., Finelli R., Kumar M. Selvam P. et al. Male fertility and the COVID-19 pandemic: systematic review of the literature. *World J Mens Health.* 2020;38(4):506–520. doi: 10.5534/wjmh.200134.
3. Tian Y., Zhou L. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction.* 2021;161:R37–R44. doi: 10.1530/REP-20-0523.
4. Wagner H., Cheng J.W., Ko E.Y. Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol.* 2017;16(1):35–43. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.001.
5. Agarwal A., Virk G., Ong C., du Plessis S.S. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health.* 2014;32(1):1–17. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1.
6. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T., Akyash F., Talebi A.R. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(4):231–240. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351024/>
7. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2017;14(8):470–485. doi: 10.1038/nrurol.2017.69.
8. Wright C., Milne S., Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(6):684–703. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.004.
9. Fraczek M., Kurpisz M. The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2005;59:523–534. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407791/>
10. Abd-Aziz N., Chatterjee C., Durairajanayagam D. Corticosterone-induced oxidative stress alters epididymal sperm fertility in rats. *ASM Sci J.* 2014;8(2):117–124. Available at: https://www.researchgate.net/publication/316697947_Corticosterone-induced_oxidative_stress_alters_epididymal_sperm_fertility_in_rats.
11. Plante M., De Lamirande E., Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility. *Fertil Steril.* 1994;62(2):387–393. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56895-2.

12. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. ДНК-фрагментация сперматозоидов: этиология, патогенез, влияние на репродуктивную функцию. *Урологические ведомости*. 2020;10(4):337–345. doi: 10.17816/uroved44804.
13. Bui A.D., Sharma R., Henkel R., Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia*. 2018;50(8):e13012. doi: 10.1111/and.13012.
14. Liang R., Ghaffari S. Stem cells, redox signaling, and stem cell aging. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(12):1902–1916. doi: 10.1089/ars.2013.5300.
15. Ni K., Steger K., Yang H., Wang H., Hu K., Zhang T., Chen B. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and asthenozoospermic clinical varicocele. *Andrology*. 2016;4(5):816–824. doi: 10.1111/andr.12210.
16. Гамидов С.И., Шатылко Т.Б., Бицов Е.Г., Гасанов Н.Г., Маммаев Р.У. Репродуктивная функция у мужчин с рецидивами варикоцеле. *Акушерство и гинекология*. 2020;4(4):176–181. doi: 10.18565/aig.2020.4.176-181.
17. Depuydt C.E., Bosmans E., Zalata A., Schoonjans F., Comhaire F.H. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl*. 1996;17(6):699–707. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9016401/>
18. Henkel R.R. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian J Androl*. 2011;13(1):43–52. doi: 10.1038/aja.2010.76.
19. Oliveira P.F., Tomás G.D., Dias T.R., Martins A.D., Rato L., Alves M.G., Silva B.M. White tea consumption restores sperm quality in prediabetic rats preventing testicular oxidative damage. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(4):544–556. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.06.021.
20. Sharma R., Harlev A., Agarwal A., Esteves S.C. Cigarette smoking and semen quality: A new meta-analysis examining the effect of the 2010 world health organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur Urol*. 2016;70(4):635–645. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.010.
21. Saleh R.A., Agarwal A., Kandirali E., Sharma R.K., Thomas A.J., Nada E.A. et al. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. *Fertil Steril*. 2002;78(6):1215–1224. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04237-1.
22. La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G., Vicari E., Calogero A.E. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J Androl*. 2013;15(2):221–225. doi: 10.1038/aja.2012.118.
23. Queiroz E.K., Waissmann W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica*. 2006;22(3):485–493. doi: 10.1590/s0102-311x2006000300003.
24. Tiligada E. Chemotherapy: induction of stress responses. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(1):S115–S124. doi: 10.1677/erc.1.01272.
25. Manda K., Ueno M., Moritake T., Anzai K. Alpha-lipoic acid attenuates x-irradiation-induced oxidative stress in mice. *Cell Biol Toxicol*. 2007;23(2):129–137. doi: 10.1007/s10565-006-0137-6.
26. Desai N., Sharma R., Makker K., Sabanegh E., Agarwal A. Physiologic and pathologic levels of reactive oxygen species in neat semen of infertile men. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1626–1631. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.109.
27. Gatecka E., Jacewicz R., Mrowicka M., Florkowski A., Gatecki P. Antioxidative enzymes – structure, properties, functions. *Pol Merkur Lekarski*. 2008;25(147):266–268. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19112846/>
28. Peekar R., Abramsson L., Marklund S.L. Superoxide dismutase isoenzymes in human seminal plasma and spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 1997;3(12):1061–1066. doi: 10.1093/molehr/3.12.1061.
29. Yan L., Liu J., Wu S., Zhang S., Ji G., Gu A. et al. Seminal superoxide dismutase activity and its relationship with semen quality and SOD gene polymorphism. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(5):549–554. doi: 10.1007/s10815-014-0215-2.
30. Macanovic B., Vucetic M., Jankovic A., Stancic A., Buzadzic B., Garalejic E. et al. Correlation between sperm parameters and protein expression of antioxidative defense enzymes in seminal plasma: A pilot study. *Dis Markers*. 2015;2015:436236. doi: 10.1155/2015/436236.
31. Yeung C.H., Cooper T.G., De Geyter M., De Geyter C., Rolf C., Kamischke A., Nieschlag E. Studies on the origin of redox enzymes in seminal plasma and their relationship with results of in vitro fertilization. *Mol Hum Reprod*. 1998;4(9):835–839. doi: 10.1093/molehr/4.9.835.
32. Crisol L., Matorras R., Aspichueta F., Expósito A., Hernández M.L., Ruiz-Larrea M.B. et al. Glutathione peroxidase activity in seminal plasma and its relationship to classical sperm parameters and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril*. 2012;97(4):852–857. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.097.
33. Agarwal A., Nallella K.P., Allamaneni S.S., Said T.M. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(6):616–627. doi: 10.1016/s1472-6483(04)01641-0.
34. Mayorga-Torres B.J., Camargo M., Cadavid Á.P., Du Plessis S.S., Cardona Maya W.D. Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility? *Andrologia*. 2017;49(5). doi: 10.1111/and.12659.
35. Zini A., San Gabriel M., Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: A clinical perspective. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(8):427–432. doi: 10.1007/s10815-009-9343-5.
36. Ефремов Е.А., Касатонина Е.В., Мельник Я.И., Кастрикин Ю.В., Хизриев Х.З. Применение антиоксидантной терапии с целью прегравидарной подготовки мужчины к зачатию. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):89–93. doi: 10.17116/repro20182404189.
37. Imamovic Kumalic S., Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:426951. doi: 10.1155/2014/426951.
38. Alahmar A.T. The effects of oral antioxidants on the semen of men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(2):57–66. doi: 10.5653/cerm.2018.45.2.57.
39. Akmal M., Qadri J.Q., Al-Waili N.S., Thangal S., Haq A., Saloom K.Y. Improvement in human semen quality after oral supplementation of Vitamin C. *J Med Food*. 2006;9(3):440–442. doi: 10.1089/jmf.2006.9.440.
40. El Sheikh M.G., Hosny M.B., Elshenoufy A., Elghamrawy H., Fayad A., Abdelrahman S. Combination of Vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial. *Andrology*. 2015;3(5):864–867. doi: 10.1111/andr.12086.
41. Vahidinia A., Rahbar A.R., Shakoobi Mahmoodabadi M.M. Effect of astaxanthin, Vitamin E, and Vitamin C in combination with calorie restriction on sperm quality and quantity in male rats. *J Diet Suppl*. 2017;14(3):252–263. doi: 10.1080/19390211.2016.1211783.
42. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent Eur J Urol*. 2013;66(1):60–67. doi: 10.5173/ceju.2013.01.art19.
43. Esteves S.C., Agarwal A. Novel concepts in male infertility. *Int Braz J Urol*. 2011;37(1):5–15. doi: 10.1590/s1677-55382011000100002.
44. Гамидов С.И., Шатылко Т.Б., Ли К.И., Гасанов Н.Г. Роль антиоксидантных молекул в терапии мужского бесплодия и подготовке мужчины к зачатию ребенка. *Медицинский совет*. 2020;3(12):122–129. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-122-129.
45. Kopets R., Kuibida I., Chernyavska I., Cherepanyn V., Mazo R., Fedevych V., Gerasymov S. Dietary supplementation with a novel l-carnitine multi-micronutrient in idiopathic male subfertility involving oligo-, asthenozoospermia: A randomized clinical study. *Andrology*. 2020;8(5):1184–1193. doi: 10.1111/andr.12805.
46. Tsampoukas G., Khan M.F., Katsouri A., Akhter W., Moussa M., Deliveliotis K. et al. L-carnitine as primary or adjuvant treatment in infertile patients with varicocele. A systematic review. *Arch Ital Urol Androl*. 2020;92(3):263–267. doi: 10.4081/aia.2020.3.263.
47. Jacob R.A., Pianalto F.S., Agee R.E. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *J Nutr*. 1992;122(5):1111–1118. doi: 10.1093/jn/122.5.1111.
48. Thiele J.J., Friesleben H.J., Fuchs J., Ochsendorf F.R. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Human Reprod*. 1995;10(1):110–115. doi: 10.1093/humrep/10.1.110.
49. Song G.J., Norkus E.P., Lewis V. Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. *Int J Androl*. 2006;29(6):569–575. doi: 10.1111/j.1365-2605.2006.00700.x.
50. Aguirre-Arias M.V., Velarde V., Moreno R.D. Effects of ascorbic acid on spermatogenesis and sperm parameters in diabetic rats. *Cell Tissue Res*. 2017;370(2):305–317. doi: 10.1007/s00441-017-2660-6.
51. Geva E., Bartoov B., Zabudovsky N., Lessing J.B., Lerner-Geva L., Amit A. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1996;66(3):430–434. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58514-8.
52. Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z., El-Malik E., Nasr M. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl*. 1996;17(5):530–537. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8957697/>
53. Comhaire F. The role of food supplementation in the treatment of the infertile couple and for assisted reproduction. *Andrologia*. 2010;42(5):331–340. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.01025.x.
54. Gvozđjaková A., Kucharská J., Dubravický J., Mojto V., Singh R.B. Coenzyme Q10, α-tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. *Dis Markers*. 2015;2015:827941. doi: 10.1155/2015/827941.
55. Balercia G., Buldregini E., Vignini A., Tiano L., Paggi F., Amoroso S. et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1785–1792. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.119.
56. Safarinejad M.R. The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(3):689–700. doi: 10.1007/s11255-011-0081-0.
57. Mancini A., Conte G., Milardi D., De Marinis L., Littarru G. Relationship between sperm cell ubiquinone and seminal parameters in subjects with and without varicocele. *Andrologia*. 1998;30(1):1–4. doi: 10.1111/j.1439-0272.1998.tb01374.x.
58. Atig F., Raffa M., Ali H.B., Abdelhamid K., Saad A., Ajina M. Altered antioxidant status and increased lipid per-oxidation in seminal plasma of tunisian infertile men. *J Hum Reprod Sci*. 2012;8(1):139–149. doi: 10.1510/jhrs.8.139.

59. Flohé L. Selenium in mammalian spermiogenesis. *Biol Chem*. 2007;388:987–995. doi: 10.1515/BC.2007.112.
60. Moslemi M.K., Tavanbakhsh S. Selenium-Vitamin E supplementation in infertile men: Effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med*. 2011;4:99–104. doi: 10.2147/IJGM.S16275.
61. Keskes-Ammar L., Feki-Chakroun N., Rebai T., Sahnoun Z., Ghazzi H., Hammami S. et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral Vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl*. 2003;49(2):83–94. doi: 10.1080/01485010390129269.
62. Favier A.E. The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res*. 1992;32:363–382. doi: 10.1007/BF02784623.
63. Freedman L.P. Anatomy of the steroid receptor zinc finger region. *Endocr Rev*. 1992;13(2):129–145. doi: 10.1210/edrv-13-2-129.
64. Arcaniolo D., Favilla V., Tiscione D., Pisano F., Bozzini G., Creta M. et al. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? *Arch Ital Urol Androl*. 2014;86(3):164–170. doi: 10.4081/aiua.2014.3.164.
65. Huang W.J., Lu X.L., Li J.T., Zhang J.M. Effects of folic acid on oligozoospermia with MTHFR polymorphisms in term of seminal parameters, DNA fragmentation, and live birth rate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Andrology*. 2020;8(1):110–116. doi: 10.1111/andr.12652.
66. Aarabi M., San Gabriel M.C., Chan D., Behan N.A., Caron M., Pastinen T. et al. High-dose folic acid supplementation alters the human sperm methylome and is influenced by the MTHFR C677T polymorphism. *Hum Mol Genet*. 2015;24(22):6301–6313. doi: 10.1093/hmg/ddv338.
67. Herst P.M., Dalvai M., Lessard M., Charest P.L., Navarro P., Joly-Beauparlant C. et al. Folic acid supplementation reduces multigenerational sperm miRNA perturbation induced by in utero environmental contaminant exposure. *Environ Epigenet*. 2019;5(4):dvz024. doi: 10.1093/eep/dvz024.
68. Najafipour R., Moghbelinejad S., Aleyasin A., Jalilvand A. Effect of B9 and B12 vitamin intake on semen parameters and fertility of men with MTHFR polymorphisms. *Andrology*. 2017;5(4):704–710. doi: 10.1111/andr.12351.
69. Hosseinabadi F., Jenabi M., Ghafarizadeh A.S., Yazdanihah S. The effect of vitamin B12 supplement on post-thaw motility, viability and DNA damage of human sperm. *Andrologia*. 2020;52(11):e13877. doi: 10.1111/andr.13877.
70. Blomberg Jensen M., Nielsen J.E., Jørgensen A., Rajpert-De Meyts E., Kristensen D.M., Jørgensen N. et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod*. 2010;25(5):1303–1311. doi: 10.1093/humrep/deq024.
71. Hammoud A.O., Meikle A.W., Peterson C.M., Stanford J., Gibson M., Carrell D.T. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl*. 2012;14(6):855–859. doi: 10.1038/aja.2012.77.
72. Shahraki Z., Mojahed B.S., Shahraki A. Comparison of vitamin D levels in fertile and infertile men. *Maedica (Bucur)*. 2020;15(1):96–98. doi: 10.26574/maedica.2020.15.1.96.
73. Калинина С.Н., Старцев В.Ю., Выдрин П.С., Замятин С.А., Гончар И.С. Лечение и профилактика репродуктивных нарушений, окислительного стресса при мужском идиопатическом бесплодии. *Фармакология & фармакотерапия*. 2020;(2):72–80. doi: 10.46393/2713-2129_2020_72-80.

References

1. Alahmar A. Effect of Vitamin C, Vitamin E, zinc, selenium, and coenzyme Q10 in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Int J Infertil Fetal Med*. 2017;8(2):45–49. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318740562_Effect_of_Vitamin_C_Vitamin_E_Zinc_Selenium_and_Coenzyme_Q10_in_Infertile_Men_with_Idiopathic_Oligoasthenozoospermia.
2. Khalili M.A., Leisegang K., Majzoub A., Finelli R., Kumar M., Selvam P. et al. Male fertility and the COVID-19 pandemic: systematic review of the literature. *World J Mens Health*. 2020;38(4):506–520. doi: 10.5534/wjmh.200134.
3. Tian Y., Zhou L. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction*. 2021;161R37–R44. doi: 10.1530/REP-20-0523.
4. Wagner H., Cheng J.W., Ko E.Y. Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol*. 2017;16(1):35–43. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.001.
5. Agarwal A., Virk G., Ong C., du Plessis S.S. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health*. 2014;32(1):1–17. doi: 10.5534/wjmh.2014.32.1.1.
6. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T., Akayash F., Talebi A.R. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016;14(4):231–240. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351024/>.
7. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*. 2017;14(8):470–485. doi: 10.1038/nrurol.2017.69.
8. Wright C., Milne S., Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):684–703. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.004.
9. Fraczek M., Kurpisz M. The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2005;59:523–534. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407791/>.
10. Abd-Aziz N., Chatterjee C., Durairajanayagam D. Corticosterone-induced oxidative stress alters epididymal sperm fertility in rats. *ASM Sci J*. 2014;8(2):117–124. Available at: https://www.researchgate.net/publication/316697947_Corticosterone-induced_oxidative_stress_alters_epididymal_sperm_fertility_in_rats.
11. Plante M., De Lamirande E., Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility. *Fertil Steril*. 1994;62(2):387–393. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56895-2.
12. Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Sperm DNA fragmentation: etiology, pathogenesis, the influence on reproductive function. *Urologicheskije vedomosti = Urology Reports (St Petersburg)*. 2020;10(4):337–345. (In Russ.) doi: 10.17816/uroved44804.
13. Bui A.D., Sharma R., Henkel R., Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia*. 2018;50(8):e13012. doi: 10.1111/andr.13012.
14. Liang R., Ghaffari S. Stem cells, redox signaling, and stem cell aging. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(12):1902–1916. doi: 10.1089/ars.2013.5300.
15. Ni K., Steger K., Yang H., Wang H., Hu K., Zhang T., Chen B. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno-oligozoospermic clinical varicocele. *Andrology*. 2016;4(5):816–824. doi: 10.1111/andr.12210.
16. Gamidov S.I., Shatylo T.V., Bitsoev T.B., Gasanov N.G., Mammaev R.U. Reproductive function in males with recurrent varicocele. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(4):176–181. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.4.176-181.
17. Depuydt C.E., Bosmans E., Zalata A., Schoonjans F., Comhaire F.H. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl*. 1996;17(6):699–707. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9016401/>.
18. Henkel R.R. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian J Androl*. 2011;13(1):43–52. doi: 10.1038/aja.2010.76.
19. Oliveira P.F., Tomás G.D., Dias T.R., Martins A.D., Rato L., Alves M.G., Silva B.M. White tea consumption restores sperm quality in prediabetic rats preventing testicular oxidative damage. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(4):544–556. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.06.021.
20. Sharma R., Harlev A., Agarwal A., Esteves S.C. Cigarette smoking and semen quality: A new meta-analysis examining the effect of the 2010 world health organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur Urol*. 2016;70(4):635–645. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.010.
21. Saleh R.A., Agarwal A., Kandirali E., Sharma R.K., Thomas A.J., Nada E.A. et al. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. *Fertil Steril*. 2002;78(6):1215–1224. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04257-1.
22. La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G., Vicari E., Calogero A.E. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J Androl*. 2013;15(2):221–225. doi: 10.1038/aja.2012.118.
23. Queiroz E.K., Weissmann W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica*. 2006;22(3):485–493. doi: 10.1590/s0102-311x2006000300003.
24. Tiligada E. Chemotherapy: induction of stress responses. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(1):S115–S124. doi: 10.1677/erc.1.01272.
25. Manda K., Ueno M., Moritake T., Anzai K. Alpha-lipoic acid attenuates x-irradiation-induced oxidative stress in mice. *Cell Biol Toxicol*. 2007;23(2):129–137. doi: 10.1007/s10565-006-0137-6.
26. Desai N., Sharma R., Makker K., Sabanegh E., Agarwal A. Physiologic and pathologic levels of reactive oxygen species in neat semen of infertile men. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1626–1631. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.109.
27. Gatecka E., Jacewicz R., Mrowicka M., Florkowski A., Gatecki P. Antioxidative enzymes – structure, properties, functions. *Pol Merkuri Lekarski*. 2008;25(147):266–268. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19112846/>.
28. Peekar R., Abramsson L., Marklund S.L. Superoxide dismutase isoenzymes in human seminal plasma and spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 1997;3(12):1061–1066. doi: 10.1093/molehr/3.12.1061.
29. Yan L., Liu J., Wu S., Zhang S., Ji G., Gu A. et al. Seminal superoxide dismutase activity and its relationship with semen quality and SOD gene polymorphism. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(5):549–554. doi: 10.1007/s10815-014-0215-2.
30. Macanovic B., Vucetic M., Jankovic A., Stancic A., Buzadzic B., Garalejc E. et al. Correlation between sperm parameters and protein expression of antioxidative defense enzymes in seminal plasma: A pilot study. *Dis Markers*. 2015;2015:436236. doi: 10.1155/2015/436236.
31. Yeung C.H., Cooper T.G., De Geyter M., De Geyter C., Rolf C., Kamischke A., Nieschlag E. Studies on the origin of redox enzymes in seminal plasma

- and their relationship with results of in vitro fertilization. *Mol Hum Reprod*. 1998;4(9):835–839. doi: 10.1093/molehr/4.9.835.
32. Crisol L, Matorras R, Aspichueta F, Expósito A, Hernández M.L., Ruiz-Larrea M.B. et al. Glutathione peroxidase activity in seminal plasma and its relationship to classical sperm parameters and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril*. 2012;97(4):852–857. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.097.
 33. Agarwal A., Nallella K.P., Allamaneni S.S., Said T.M. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(6):616–627. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61641-0.
 34. Mayorga-Torres B.J., Camargo M., Cadavid Á.P., Du Plessis S.S., Cardona Maya W.D. Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility? *Andrologia*. 2017;49(5). doi: 10.1111/and.12659.
 35. Zini A., San Gabriel M., Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: A clinical perspective. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(8):427–432. doi: 10.1007/s10815-009-9345-5.
 36. Efremov E.A., Kasatonova E.V., Melnik Ja.I., Kastrikin Yu.V., Khizriev Kh.Z. The use of antioxidant therapy as preconceptional care in men. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(4):89–93. (In Russ.). doi: 10.17116/repro20182404189.
 37. Imamovic Kumalic S., Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:426951. doi: 10.1155/2014/426951.
 38. Alahmar A.T. The effects of oral antioxidants on the semen of men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(2):57–66. doi: 10.5653/cerm.2018.45.2.57.
 39. Akmal M., Qadri J.Q., Al-Waili N.S., Thangal S., Haq A., Saloom K.Y. Improvement in human semen quality after oral supplementation of Vitamin C. *J Med Food*. 2006;9(3):440–442. doi: 10.1089/jmf.2006.9.440.
 40. El Sheikh M.G., Hosny M.B., Elshenoufi A., Elghamrawi H., Fayad A., Abdelrahman S. Combination of Vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial. *Andrology*. 2015;3(5):864–867. doi: 10.1111/andr.12086.
 41. Vahidinia A., Rahbar A.R., Shakoori Mahmoodabadi M.M. Effect of astaxanthin, Vitamin E, and Vitamin C in combination with calorie restriction on sperm quality and quantity in male rats. *J Diet Suppl*. 2017;14(3):252–263. doi: 10.1080/19390211.2016.1211783.
 42. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent Eur J Urol*. 2013;66(1):60–67. doi: 10.5173/cej.2013.01.art19.
 43. Esteves S.C., Agarwal A. Novel concepts in male infertility. *Int Braz J Urol*. 2011;37(1):5–15. doi: 10.1590/s1677-55382011000100002.
 44. Gamidov S.I., Shatylko T.V., Li K.I., Gasanov N.G. The role of antioxidant molecules in the treatment of male infertility and the preparation of a man for conception. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;3(1):122–129. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-122-129.
 45. Kopets R., Kuibida I., Chernyavskaya I., Cherepanov V., Mazo R., Fedevych V., Gerasymov S. Dietary supplementation with a novel L-carnitine multi-micronutrient in idiopathic male subfertility involving oligo-, astheno-, teratozoospermia: A randomized clinical study. *Andrology*. 2020;8(5):1184–1193. doi: 10.1111/andr.12805.
 46. Tsampoukas G., Khan M.F., Katsouri A., Akhter W., Moussa M., Deliveliotis K. et al. L-carnitine as primary or adjuvant treatment in infertile patients with varicocele. A systematic review. *Arch Ital Urol Androl*. 2020;92(3):263–267. doi: 10.4081/aiua.2020.3.263.
 47. Jacob R.A., Pianalto F.S., Agee R.E. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *J Nutr*. 1992;122(5):1111–1118. doi: 10.1093/jn/122.5.1111.
 48. Thiele J.J., Friesleben H.J., Fuchs J., Ochsendorf F.R. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Human Reprod*. 1995;10(1):110–115. doi: 10.1093/humrep/10.1.110.
 49. Song G.J., Norkus E.P., Lewis V. Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. *Int J Androl*. 2006;29(6):569–575. doi: 10.1111/j.1365-2605.2006.00700.x.
 50. Aguirre-Arias M.V., Velarde V., Moreno R.D. Effects of ascorbic acid on spermatogenesis and sperm parameters in diabetic rats. *Cell Tissue Res*. 2017;370(2):305–317. doi: 10.1007/s00441-017-2660-6.
 51. Geva E., Bartoov B., Zabudovsky N., Lessing J.B., Lerner-Geva L., Amit A. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1996;66(3):430–434. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58514-8.
 52. Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z., El-Malik E., Nasr M. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl*. 1996;17(5):530–537. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8957697/>
 53. Comhaire F. The role of food supplementation in the treatment of the infertile couple and for assisted reproduction. *Andrologia*. 2010;42(5):331–340. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.01025.x.
 54. Gvozdková A., Kucharská J., Dubravický J., Mojto V., Singh R.B. Coenzyme Q10, α -tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. *Dis Markers*. 2015;2015:827941. doi: 10.1155/2015/827941.
 55. Balercia G., Buldregini E., Vignini A., Tiano L., Paggi F., Amoroso S. et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1785–1792. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.119.
 56. Safarinejad M.R. The effect of coenzyme Q 10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(3):689–700. doi: 10.1007/s11255-011-0081-0.
 57. Mancini A., Conte G., Milardi D., De Marinis L., Littarru G. Relationship between sperm cell ubiquinone and seminal parameters in subjects with and without varicocele. *Andrologia*. 1998;30(1):1–4. doi: 10.1111/j.1439-0272.1998.tb01374.x.
 58. Atig F., Raffa M., Ali H.B., Abdelhamid K., Saad A., Ajina M. Altered antioxidant status and increased lipid per-oxidation in seminal plasma of tunisian infertile men. *J Hum Reprod Sci*. 2012;8(1):139–149. doi: 10.7150/ijbs.8.139.
 59. Flohé L. Selenium in mammalian spermiogenesis. *Biol Chem*. 2007;388:987–995. doi: 10.1515/BC.2007.112.
 60. Moslemi M.K., Tavanbakhsh S. Selenium-Vitamin E supplementation in infertile men: Effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med*. 2011;4:99–104. doi: 10.2147/IJGM.S16275.
 61. Keskes-Ammar L., Feki-Chakroun N., Rebai T., Sahnoun Z., Ghozzi H., Hammami S. et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral Vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl*. 2003;49(2):83–94. doi: 10.1080/01485010390129269.
 62. Favier A.E. The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res*. 1992;32:363–382. doi: 10.1007/BF02784623.
 63. Freedman L.P. Anatomy of the steroid receptor zinc finger region. *Endocr Rev*. 1992;13(2):129–145. doi: 10.1210/edrv-13-2-129.
 64. Arcaniolo D., Favilla V., Tiscione D., Pisano F., Bozzini G., Creta M. et al. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? *Arch Ital Urol Androl*. 2014;86(3):164–170. doi: 10.4081/aiua.2014.3.164.
 65. Huang W.J., Lu X.L., Li J.T., Zhang J.M. Effects of folic acid on oligozoospermia with MTHFR polymorphisms in term of seminal parameters, DNA fragmentation, and live birth rate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Andrology*. 2020;8(1):110–116. doi: 10.1111/andr.12652.
 66. Aarabi M., San Gabriel M.C., Chan D., Behan N.A., Caron M., Pastinen T. et al. High-dose folic acid supplementation alters the human sperm methylome and is influenced by the MTHFR C677T polymorphism. *Hum Mol Genet*. 2015;24(22):6301–6313. doi: 10.1093/hmg/ddv338.
 67. Herst P.M., Dalvai M., Lessard M., Charest P.L., Navarro P., Joly-Beauparlant C. et al. Folic acid supplementation reduces multigenerational sperm miRNA perturbation induced by in utero environmental contaminant exposure. *Environ Epigenet*. 2019;5(4):dvz024. doi: 10.1093/eep/dvz024.
 68. Najafipour R., Moghbelinejad S., Aleyasin A., Jalilvand A. Effect of B9 and B12 vitamin intake on semen parameters and fertility of men with MTHFR polymorphisms. *Andrology*. 2017;5(4):704–710. doi: 10.1111/andr.12351.
 69. Hosseiniabadi F., Jenabi M., Ghafarizadeh A.S., Yazdanihah S. The effect of vitamin B12 supplement on post-thaw motility, viability and DNA damage of human sperm. *Andrologia*. 2020;52(11):e13877. doi: 10.1111/andr.13877.
 70. Blomberg Jensen M., Nielsen J.E., Jørgensen A., Rajpert-De Meyts E., Kristensen D.M., Jørgensen N. et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod*. 2010;25(5):1303–1311. doi: 10.1093/humrep/deq024.
 71. Hammoud A.O., Meikle A.W., Peterson C.M., Stanford J., Gibson M., Carrell D.T. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J Androl*. 2012;14(6):855–859. doi: 10.1038/aja.2012.77.
 72. Shahraki Z., Mojahed B.S., Shahraki A. Comparison of vitamin D levels in fertile and infertile men. *Maedica (Bucur)*. 2020;15(1):96–98. doi: 10.26574/maedica.2020.15.1.96.
 73. Kalinina S.N., Startsev V.Y., Vydrin P.S., Zamyatnin S.A., Gonchar I.S. Treatment and prevention of reproductive disorders, oxidative stress in male idiopathic infertility. *Farmakologiya & farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2020;2(2):72–80. (In Russ.). doi: 10.46393/2713-2129_2020_2-80.

Вклад авторов

Концепция статьи – Шатылко Т.В., Гамидов С.И.

Написание текста – Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Гасанов Н.Г., Гамидов Р.С.

Обзор литературы – Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г., Гамидов Р.С.

Перевод на английский – Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Гамидов Р.С.

Редактирование – Шатылко Т.В., Гамидов С.И.

Contribution of authors*Concept of the article* – **Taras V. Shatylko, Safail I. Gamidov***Text development* – **Taras V. Shatylko, Alina Yu. Popova, Natig G. Gasanov, Ruslan S. Gamidov***Literature review* – **Taras V. Shatylko, Natig G. Gasanov, Ruslan S. Gamidov***Translation into English* – **Taras V. Shatylko, Alina Yu. Popova, Ruslan S. Gamidov***Editing* – **Taras V. Shatylko, Safail I. Gamidov****Информация об авторах:**

Гамидов Сафар Израилович, д.м.н., заведующий отделением андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; safargamidov@yandex.ru

Шатылко Тарас Валерьевич, к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; SPIN-код: 4129-3649; dialectic.law@gmail.com

Попова Алина Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Alina-dock@ya.ru

Гасанов Натиг Гасанович, врач-уролог, андролог отделения урологии и андрологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; natiqhasan@gmail.com

Гамидов Руслан Сафарович, студент 6-го курса, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; docand2015@yandex.ru

Information about the authors:

Safail I. Gamidov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; safargamidov@yandex.ru

Taras V. Shatylko, Cand. Sci. (Med.), Urologist of the Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; dialectic.law@gmail.com

Alina Yu. Popova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Alina-dock@ya.ru

Natig G. Gasanov, Urologist, Andrologist of the Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; natiqhasan@gmail.com

Ruslan S. Gamidov, sixth-year student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; docand2015@yandex.ru

Тактика сохранения репродуктивного материала при раке шейки матки

И.Е. Дмитриева^{1✉}, nika06@inbox.ru, Я.О. Мартиросян¹, Л.Г. Джанашивили¹, В.О. Дементьева¹, Л.В. Адамян^{1,2}, Т.А. Назаренко^{1,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Клиника профессора В.М. Здановского; 115191, Россия, Москва, Холодильный пер., д. 2, стр. 2

Резюме

Вопрос сохранения репродуктивной функции у пациенток, больных раком шейки матки, приобретает все большую значимость в условиях современных возможностей ранней диагностики и лечения. Для пациенток с диагностированным раком шейки матки разработаны различные методы с установленной эффективностью – от транспозиции яичников до криоконсервации ооцитов, эмбрионов и тканей яичника. Тем не менее приоритетность и порядок действий при обращении таких пациенток остаются неясными, из-за чего возникают сложности с определением тактики лечения.

В данной статье представлен клинический случай сохранения репродуктивного материала у молодой пациентки, перенесшей транспозицию яичников. Обсуждаются особенности проведения у таких пациенток контролируемой овариальной стимуляции и забора ооцитов, а также результативность данных процедур в сравнении с проведением аналогичного лечения до транспозиции. В данном случае у пациентки с транспонированными яичниками в результате проведения КОС было получено 3 ооцита (против 20 у пациентки со сходным клиническим и гинекологическим анамнезом, но до проведения транспозиции яичников). Учитывая особенности, затрудняющие получение репродуктивного материала после транспозиции яичников, мы рекомендуем рассматривать возможность проведения криоконсервации ооцитов или эмбрионов до проведения транспозиции у пациенток, больных раком шейки матки. При наличии достаточного времени до лечения основного заболевания данная тактика может повысить эффективность сохранения репродуктивного материала и улучшить перспективы получения генетического потомства в будущем, после лечения основного заболевания.

Ключевые слова: онкофертильность, транспозиция яичников, криоконсервация репродуктивного материала, рак шейки матки, лучевая терапия, трансабдоминальная пункция яичников

Для цитирования: Дмитриева И.Е., Мартиросян Я.О., Джанашивили Л.Г., Дементьева В.О., Адамян Л.В., Назаренко Т.А. Тактика сохранения репродуктивного материала при раке шейки матки. *Медицинский совет.* 2021;(3):28–32. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-28-32.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A challenge of fertility preservation in the setting of cervical cancer – a clinical case

Irina E. Dmitrieva^{1✉}, nika06@inbox.ru, Yana O. Martirosyan¹, Lana G. Dzhanashvili¹, Victoria O. Dementyeva¹, Leila V. Adamyan^{1,2}, Tatyana A. Nazarenko^{1,3}

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Zdanovsky Clinic; 2, Kholodilny Lane, Moscow, 115191, Russia

Abstract

The issue of fertility preservation in patients with cervical cancer is getting more and more common considering the improved effectiveness of early diagnosis and treatment of cancer. There is a number of evidence-based tactics available to the patients with diagnosed cervical cancer. These tactics have been proved effective and include methods such as ovarian transposition; oocyte, embryo and ovarian tissue cryopreservation. Nonetheless, there are no existing medical algorithms to define the priority of actions that should be taken in such cases of restricted time. The objective of this clinical case report is to highlight an existing concern towards the decision-making process regarding fertility preservation in patients with cervical cancer.

In this paper we report a clinical case of fertility preservation tactics in a patient undergone ovarian transposition. We pay attention to particular features of the controlled ovarian stimulation (COS) and oocyte retrieval process typical for such patients. The article discusses the subject of COS and oocyte retrieval effectiveness compared to patients who did not undergo ovarian transposition. The 35-year old patient presented 9 month after ovarian transposition to perform oocyte cryopreservation. As a result of COS 3 oocytes were aspirated, compared to 20 oocytes in another patient of comparable age and medical history, but with no ovarian transposition performed.

Regarding particular conditions constraining ovarian stimulation and oocyte retrieval after ovarian transposition, we recommend to consider the possibility of performing oocyte/embryo cryopreservation before ovarian transposition in patients with cervical cancer. Prioritizing oocyte and embryo cryopreservation in case of having sufficient time before treatment could significantly improve possibilities of achieving genetically related offspring in a long-term perspective.

Keywords: oncofertility, ovarian transposition, fertility preservation, cervical cancer, radiotherapy, transabdominal follicular aspiration

For citation: Dmitrieva I.E., Martirosyan Ya.O., Dzhnashvili L.G., Dementyeva V.O., Adamyan L.V., Nazarenko T.A. A challenge of fertility preservation in the setting of cervical cancer – a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3): 28–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-28-32.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки является пятым по распространенности онкологическим заболеванием среди женщин [1, 2]. При этом рак шейки матки выявляется в более молодом возрасте, чем другие злокачественные новообразования женских половых органов [2]. Пятилетняя выживаемость для рака шейки матки довольно высока – 66,5% [3] (91% для пациенток без метастазов в лимфатические узлы и 57% – при наличии метастазов в лимфатические узлы), при этом ежегодный скрининг улучшает раннюю диагностику, в связи с чем сохранение репродуктивной функции у молодых пациенток приобретает колоссальное значение [4].

При инвазивной форме рака лечение редко ограничивается хирургическим этапом. Обычно оно является комбинированным или комплексным, с применением хирургии, лучевой и/или химиотерапии [5]. По данным Министерства здравоохранения РФ, в 2019 г. у 33,8% больных раком шейки матки в лечении использовалась лучевая терапия (ЛТ) в сочетании с другими методами, у 18,6% ЛТ использовалась в качестве самостоятельного метода лечения [3].

Вместе с тем известно, что при получении яичниками определенной дозы радиации их функция необратимо нарушается [6]: для самых молодых пациенток эта доза составляет около 20 Гр [7]; при возрасте старше 40 лет уже достаточно дозы всего в 5–6 Гр [8]. Дозы радиации, используемые во время лучевой терапии, зачастую превышают эти показатели: согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ [2], суммарная доза лучевой терапии должна составлять около 45–50 Гр. С целью защиты яичников от радиации у таких пациенток проводится их транспозиция [9, 10].

ТРАНСПОЗИЦИЯ ЯИЧНИКОВ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДИКИ

Транспозиция яичников представляет собой хирургическое изменение положения яичников таким образом, чтобы они находились вне поля облучения во время лучевой терапии. Впервые данная операция была предложена в 1958 г. именно для больных раком шейки матки перед планируемой лучевой терапией [11]. Для осуществления транспозиции пересекается собственная связка яичника (почти всегда еще и маточная труба), после чего

яичник на сосудисто-нервной ножке, находящейся в воронко-тазовой связке, фиксируется в латеральном канале брюшной полости, перед большой поясничной мышцей, или высоко спереди и латерально [12]. Транспозиция яичников позволяет значительно снизить дозу радиации, получаемой яичниками [9].

Тем не менее, несмотря на длительное использование этой методики в клинической практике, вопросы эндокринной, и особенно репродуктивной, компетенции транспонированных яичников продолжают оставаться спорными. При проведении транспозиции возникает риск перерастяжения и перекручивания сосудов, кровоснабжающих яичник, что приводит к быстрому нарушению его функции [13]. В исследовании K.G. Huang et al. [14] было отмечено, что при перемещении яичников на 3 см выше уровня пупка у 57,14% пациенток развивалась их недостаточность. Кроме того, любое оперативное вмешательство, производимое на органах малого таза, в той или иной степени способствует снижению овариального резерва [15, 16], это касается и гистерэктомии, не затрагивающей яичники [17].

В исследовании L. Turkogeldi, A. Cutner [18] у 35% женщин, несмотря на произведенную транспозицию яичников, развилась преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), среди пациенток, больных раком шейки матки, доля пациенток с ПНЯ составила 60%.

Развитие и широкое внедрение в клиническую практику эффективных альтернативных методов предварительной криоконсервации репродуктивного материала заставляет пересмотреть тактику ведения больных раком шейки матки, желающих иметь детей после излечения онкологического заболевания [19–23].

Мы представляем два клинических случая, иллюстрирующих разные тактики сохранения репродуктивного материала у больных раком шейки матки.

Клинический случай №1

У пациентки О. 35 лет в марте 2020 г. был диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак шейки матки 1Б1 ст. T1B1NxM0 на фоне длительно текущей эрозии шейки матки. Анамнез жизни и семейный анамнез не был отягощен онкологическими заболеваниями. У пациентки не была реализована репродуктивная функция и никогда не было беременностей.

В этом же месяце была произведена операция – лапароскопия, экстирпация матки с трубами и транспозиция

яичников в связи с планируемой лучевой терапией. Перед проведением лучевой терапии онкологи направили женщину к репродуктологу для предварительного забора ооцитов, исходя из ее настойчивого желания сохранить свой репродуктивный материал для отсроченного деторождения. От момента транспозиции яичников до вступления в программу ЭКО прошло 9 мес.

При осмотре поступившей пациентки на УЗ-аппарате транспонированные яичники лоцировались проекционно выше передне-верхних гребней подвздошных костей с обеих сторон, при этом визуализация была затруднительна из-за петель кишечника и многочисленных спаек. Учитывая невозможность точного определения фазы менструального цикла при затрудненной визуализации яичников, пациентке был назначен норэтистерон в дозе 10 мг в день на 10 дней. На 13-й день после первого визита была начата контролируемая стимуляция яичников менопаузальным гонадотропином в дозе 150 МЕ, на УЗИ на момент начала стимуляции визуализировалось по 1–2 фолликула в каждом яичнике. УЗ-мониторинг на протяжении стимуляции яичников проводился с большими сложностями, в связи с этим ведение пациентки О. осуществляли совместно с врачом ультразвуковой диагностики, производившим абдоминальный мониторинг на аппарате экспертного класса. На момент назначения триггера финального созревания ооцитов (трипторелина в дозе 0,2 мг) в обоих яичниках визуализировалось по 3 фолликула диаметрами от 12 до 18 мм.

Консультативная оценка ситуации позволила прийти к заключению о необходимости лапароскопического забора ооцитов, т. к. другие способы, трансвагинальный или трансабдоминальный, были невозможны или опасны.

Пункция яичников была произведена через лапароскопический доступ после разделения спаек, получено 3 ооцита, которые оплодотворены спермой мужа, криоконсервированы две бластоцисты.

Клинический случай №2

Пациентка Ю. 32 лет обратилась к онкологу из стороннего учреждения, где по поводу подозрения на рак шейки матки ей была проведена биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала – диагностирован низкодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак шейки матки с инвазией. По результатам комплексного обследования было произведено стадирование – T2aN0M0. Перед планируемым лечением пациентке Ю., учитывая ее молодой возраст, отсутствие детей и настойчивое желание сохранить репродуктивный материал, была предложена консультация репродуктолога для решения вопроса о предварительном заборе ооцитов. На момент обращения у пациентки был 18-й день менструального цикла (лютеиновая фаза), в левом яичнике визуализировалось желтое тело, а в правом – до 12 мелких фолликулов. Стоит отметить, что по данным МРТ была описана мультифолликулярная структура яичников. Было принято решение начать контролируемую стимуляцию яичников в random-start-протоколе, назначен фоллитропин альфа в дозе 150 МЕ. Мониторинг роста фолликулов

осуществляли с помощью трансвагинального УЗИ, при достижении фолликулами размеров 13–14 мм был назначен цетрореликс. На девятый день стимуляции фолликулы достигли размеров 18–19 мм, введен триггер финального созревания ооцитов трипторелин в дозе 0,2 мг. Через 37 ч произведена трансвагинальная пункция яичников, получено 20 ооцитов, из них 15 MII. По желанию женщины 7 ооцитов оплодотворены спермой партнера. В результате криоконсервированы 4 бластоцисты и 8 зрелых ооцитов. Пациентке Ю. были назначены инъекции цетрореликса 0,25 мг ежедневно в течение 5 дней для снижения последствий стимуляции яичников перед началом неоадьювантной химиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Представленные клинические случаи наглядно демонстрируют преимущества предварительной криоконсервации репродуктивного материала для отсроченного деторождения у молодых женщин с онкологическими заболеваниями. В первом случае после транспозиции яичников удалось получить 3 ооцита и криоконсервировать лишь две бластоцисты, во втором – при предварительном заборе криоконсервированы 4 бластоцисты и 8 зрелых ооцитов. Следует напомнить, что возраст пациенток не различался (35 лет и 32 года), а овариальный резерв до диагностики заболевания у обеих был нормальным (АМГ – 1,7 и 2,1 нг/мл соответственно). Естественно, обе пациентки вынуждены будут прибегнуть к помощи суррогатной матери для вынашивания беременности, но и в этом случае шансы второй пациентки иметь генетически своего ребенка гораздо выше.

Это мнение высказано в ряде публикаций [24]. Так, еще в 1997 г. G.I. Meniru, I.L. Craft сообщали, что забор ооцитов с гораздо большим успехом осуществляется у пациенток, не подвергнутых гистерэктомии или лучевой терапии, и рекомендовали проводить стимуляцию яичников до начала лечения [25].

У пациенток, перенесших транспозицию яичников, могут образовываться фолликулярные кисты и кисты желтых тел, которые могут создавать неблагоприятные условия для начала стимуляции яичников. Согласно систематическому обзору E.J. Hoekman [26], фолликулярные кисты после транспозиции яичников образуются с частотой до 83% [13], особенно высокой частота образования лютеиновых кист может быть при подкожной транспозиции яичников [27].

Большинство авторов считают, что стимуляция яичников после транспозиции не гарантирует получения большого количества ооцитов, т. к. даже после операции влияние лучевой терапии на яичники не исключается полностью, а только частично снижается [24, 28]. Более того, при раке шейки матки, как упоминалось ранее, транспозиция не гарантирует сохранения репродуктивной функции [28]. В исследовании X.H. Wu et al. у 64% больных раком шейки матки I–IIa-стадии после транспозиции яичников наступила ПНЯ в течение 9 мес. после лучевой терапии [29].

Даже при проведении стимуляции у пациенток с сохраненной функцией яичников чаще всего получают

Вклад авторов

Лечение пациенток, обзор литературы, написание текста – **Дмитриева И.Е.**

Лечение пациенток, сбор и анализ материала, редактирование статьи, обзор литературы – **Мартirosян Я.О.**

Редактирование статьи, обзор литературы – **Джанашвили Л.Г.**

Лечение пациенток, сбор и анализ материала – **Дементьева В.О.**

Проверка критически важного содержания, лечение пациенток, одобрение окончательной версии статьи – **Адамян Л.В.**

Проверка критически важного содержания, лечение пациенток, редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи – **Назаренко Т.А.**

Contribution of authors

Treatment of patients, literature review, text writing – **Irina E. Dmitrieva**

Treatment of patients, collection and analysis of material, article editing, literature review – **Yana O. Martirosyan**

Article editing, literature review – **Lana G. Dzhnashvili**

Treatment of patients, collection and analysis of material – **Victoria O. Dementyeva**

Critical content review, treatment of patients, approval of the final version of the article – **Leila V. Adamyan**

Critical content review, treatment of patients, article editing, approval of the final version of the article – **Tatyana A. Nazarenko**

Информация об авторах:

Дмитриева Ирина Евгеньевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0001-5119-3816; nika06@inbox.ru

Мартirosян Яна Ованнесовна, младший научный сотрудник Научно-образовательного центра вспомогательных репродуктивных технологий с клиническим отделением имени Фредерика Паулсена, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0002-9304-4410; ya_martirosyan@oparina4.ru

Джанашвили Лана Георгиевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0002-2891-3974; lana.janashvili@gmail.com

Дементьева Виктория Олеговна, аспирант отделения оперативной гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0001-9850-7982; victoriadementyeva93@gmail.com

Адамян Лейла Вагоевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отделения оперативной гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0002-3253-4512; SPIN: 9836-2713; adamyanteila@gmail.com

Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, директор Института репродуктивной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; заместитель генерального директора по лечебной и научной работе, Клиника профессора В.М. Здановского; 115191, Россия, Москва, Холодильный пер., д. 2, стр. 2; ORCID: 0000-0002-5823-1667; t_nazarenko@oparina4.ru

Information about the authors:

Irina E. Dmitrieva, Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-5119-3816; nika06@inbox.ru

Yana O. Martirosyan, Junior Researcher of the Institute of Reproductive Medicine, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-9304-4410; ya_martirosyan@oparina4.ru

Lana G. Dzhnashvili, Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-2891-3974; lana.janashvili@gmail.com

Victoria O. Dementyeva, Postgraduate Student of the Department of Operative Gynecology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-9850-7982; victoriadementyeva93@gmail.com

Leila V. Adamyan, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Head of the Operative Gynecology Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Reproductive Medicine and Surgery of the Faculty of Postgraduate Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0002-3253-4512; adamyanteila@gmail.com

Tatyana A. Nazarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Institute of Reproductive Medicine, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Deputy General Director for Medical and Scientific Work, Zdanovsky Clinic; 2, Kholodilny Lane, Moscow, 115191, Russia; ORCID: 0000-0002-5823-1667; t_nazarenko@oparina4.ru

Корифоллитропин альфа при различных вариантах овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий: обзор литературы

А.Г. Сыркашева✉, ORCID: 0000-0002-7150-2230, anast.syrkasheva@gmail.com

Д.М. Ермакова, ORCID: 0000-0002-8558-4687, daria.ermakova.2021@gmail.com

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

Резюме

Обзор литературы посвящен применению корифоллитропина альфа для стимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у различных групп пациенток. Корифоллитропин альфа – это препарат гонадотропинов, имеющий пролонгированную ФСГ-активность. Основное отличие корифоллитропина альфа от других гонадотропинов – более высокий уровень пикового ФСГ, что приводит к рекрутингу большего числа фолликулов. Другой особенностью является невозможность коррекции дозы гонадотропинов в течение первых дней стимуляции яичников. В отличие от традиционных показаний/противопоказаний к гонадотропинам, использование корифоллитропина не рекомендовано в сочетании с агонистами ГнРГ, а также у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Проведен анализ данных целесообразности и эффективности использования корифоллитропина альфа у пациенток с различными вариантами овариального ответа в программах ВРТ. Большинство исследователей сходятся во мнении, что использование корифоллитропина альфа может быть рекомендовано для пациенток с предполагаемым бедным или нормальным ответом яичников. Использование корифоллитропина альфа у пациенток с предполагаемым избыточным ответом на стимуляцию яичников возможно в тех случаях, когда не предполагается перенос эмбриона: в циклах донорской ооцитовой витрификации собственных ооцитов или в циклах «freeze-all».

Значимым преимуществом использования корифоллитропина альфа для пациенток – доноров ооцитов является однократное введение препарата, которое можно осуществить в медицинской организации, что снижает риск несоблюдения назначений. Использование корифоллитропина альфа в протоколах с агонистами ГнРГ требует проведения дальнейших исследований: во-первых, корифоллитропин альфа не имеет ЛГ-компонента, во-вторых, в данном протоколе нет возможности провести замену триггера овуляции при высоком риске ранней формы синдрома гиперстимуляции яичников.

Ключевые слова: корифоллитропин альфа, стимуляция яичников, овариальный ответ, бедный овариальный ответ, доноры ооцитов, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Ермакова Д.М. Корифоллитропин альфа при различных вариантах овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2021;(3):33–38. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-33-38.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Corifollitropin alfa in different variants of ovarian response in assisted reproductive technology programmes: literature review

Anastasiya G. Syrkasheva✉, ORCID: 0000-0002-7150-2230, anast.syrkasheva@gmail.com

Daria M. Ermakova, ORCID: 0000-0002-8558-4687, daria.ermakova.2021@gmail.com

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

Abstract

This literature review focuses on the use of corifollitropin alfa for ovarian stimulation in assisted reproductive technology (ART) programmes in different groups of patients. Corifollitropin alfa is a gonadotropin drug with prolonged FSH activity. The main difference between corifollitropin alfa and other gonadotropins is the higher level of peak FSH, which leads to the recruitment of more follicles. Another feature is the inability to adjust the gonadotropin dose during the first days of ovarian stimulation. In contrast to traditional indications/contraindications for gonadotropins, the use of corifollitropin is not recommended in combination with GnRH agonists or in patients with polycystic ovary syndrome.

Evidence for the feasibility and efficacy of using corifollitropin alfa in patients with various ovarian response variants in ART programmes has been analysed. Most researchers agree that the use of corifollitropin alfa can be recommended for patients with a presumed poor or normal ovarian response. The use of corifollitropin alfa in patients with a presumed excessive response to ovarian

stimulation is possible when embryo transfer is not expected: in oocyte donation/oocyte vitrification cycles or in "freeze-all" cycles. A significant advantage of using corifollitropin alfa for oocyte donor patients is the single administration of the drug, which can be done in a medical facility, which reduces the risk of prescription non-compliance.

The use of corifollitropin alfa in protocols with GnRH agonists requires further research: firstly, corifollitropin alfa has no LH component and secondly, there is no possibility of ovulation trigger replacement in this protocol if there is a high risk of early ovarian hyperstimulation syndrome.

Keywords: corifollitropin alfa, ovarian stimulation, ovarian response, poor ovarian response, oocyte donors, assisted reproductive technologies

For citation: Syrkasheva A.G., Ermakova D.M. Corifollitropin alfa in different variants of ovarian response in assisted reproductive technology programmes: literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):33–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-33-38.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные репродуктивные технологии появились более 40 лет назад, и за этот период времени экспериментальный способ лечения бесплодия трансформировался в актуальную медицинскую технологию, которая используется при широком спектре гинекологических и соматических заболеваний. Благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) в мире родилось более 8 млн детей; около 2,5 млн циклов ВРТ проводится ежегодно, и это дополнительные 500 тыс. родов в год [1]. Около 10% циклов ВРТ проводится не для преодоления бесплодия, а для сохранения репродуктивной функции при онкологических и системных заболеваниях, перед проведением оперативного лечения яичников, для профилактики наследственных заболеваний у ребенка.

Важной частью вспомогательных репродуктивных технологий является стимуляция яичников, которая используется в большинстве циклов. Основной задачей протокола стимуляции яичников является соблюдение баланса между эффективностью и безопасностью, т. е. получение оптимального количества зрелых ооцитов на фоне минимального риска синдрома гиперстимуляции яичников. Определенное значение имеет комфорт для пациента, а значит, использование препаратов должно быть простым, удобным, с минимальным количеством препаратов (особенно инъекционных), с минимальной стоимостью препаратов. Несмотря на то что современные гонадотропины/аналоги ГнРГ и другие препараты известны в течение многих десятилетий и существует большое количество исследований, посвященных их эффективности у различных групп пациентов, исследования в данной области постоянно продолжаются.

КОРИФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА: ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

Корифоллитропин альфа – это единственный в современном мире препарат, имеющий пролонгированную ФСГ-активность [2]. Однократная подкожная инъекция корифоллитропина альфа обладает возможностью инициировать и поддерживать множественный рост фолликулов

в течение 7 дней, в результате чего значительно снижается число инъекций, необходимых для проведения одного цикла стимуляции яичников [2, 3]. Продолжительная активность данного препарата была достигнута путем присоединения карбоксильного конца бета-субъединицы ХГЧ к бета-субъединице ФСГ [4, 5]. Корифоллитропин обладает особенными фармакокинетическими свойствами, демонстрируя низкую абсорбцию и длительный период выведения. Временной интервал до пика сывороточного уровня гонадотропинов в 4 раза длиннее по сравнению с рФСГ, а элиминация препарата занимает в два раза больше времени (около 69 ч) [2]. При этом корифоллитропин альфа обладает сходными фармакодинамическими параметрами с рФСГ, поскольку он избирательно взаимодействует с рецепторами ФСГ и лишен ЛГ-активности [2]. На основании исследований фармакокинетики и моделирования были разработаны оптимальные протоколы назначения корифоллитропина альфа [5, 6]:

- 100 мкг для женщин с весом 60 кг или меньше;
- 150 мкг для женщин с весом более 60 кг.

Введение корифоллитропина альфа проводят на 2-й или 3-й день собственного менструального цикла, дополнительное введение рФСГ/ЧМГ следует начинать не ранее 8-го дня стимуляции яичников, введение антагониста ГнРГ для подавления пиков эндогенного ЛГ начинают на 5–6-й день стимуляции яичников (данные взяты из инструкции к препарату).

В отличие от традиционных показаний/противопоказаний к гонадотропинам, использование корифоллитропина не рекомендовано в сочетании с агонистами ГнРГ, а также у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Основной целью данного обзора литературы является оценка применения корифоллитропина альфа у различных категорий пациенток.

КОРИФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА: ПАЦИЕНТКИ С БЕДНЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ

Бедный овариальный ответ классифицируется как наличие 2 из 3 нижеперечисленных пунктов:

- Возраст пациентки ≥ 40 лет;
- Получение 3 и менее ооцитов при проведении стандартного протокола стимуляции яичников в анамнезе;

Маркеры сниженного овариального резерва (AMГ менее 1,2 нг/мл, число антральных фолликулов менее 5–7 в обоих яичниках) [7].

Основным недостатком данных диагностических критериев является гетерогенность пациенток, которым подходит данный диагноз. Также данный диагноз не может быть поставлен пациентке молодого возраста, если у нее не было стимуляции яичников в анамнезе, даже если присутствуют все маркеры сниженного овариального резерва.

Преимуществом использования корифоллитропина альфа у пациенток с предполагаемым бедным овариальным ответом является быстрое достижение высокого пикового уровня ФСГ, что потенциально запускает рекрутинг большего числа фолликулов.

При введении корифоллитропина альфа пиковый уровень ФСГ достигается в течение 2 сут., при введении рФСГ – в течение 3–5 сут., при введении корифоллитропина пиковый уровень ФСГ выше [8]. Поэтому применению корифоллитропина альфа у данной категории пациенток посвящено большое число исследований.

Результаты подобных исследований противоречивы. Часть авторов показали повышение числа полученных ооцитов по сравнению с препаратами ЧМГ/рФСГ [9, 10], другие же различий не увидели [11, 12].

В 2020 г. F.M. Fusi et al. опубликовали результаты использования корифоллитропина альфа у пациенток с бедным овариальным ответом в разных группах пациенток: 1) протокол с антагонистами ГнРГ, ежедневная доза рФСГ 300 МЕ; 2) протокол с агонистами ГнРГ, корифоллитропин альфа; 3) протокол с антагонистами ГнРГ, корифоллитропин альфа. Число полученных ооцитов и эмбрионов было значительно выше у пациенток при использовании корифоллитропина альфа, особенно в протоколе с агонистами ГнРГ. Частота наступления беременности также была выше при использовании протокола с агонистами ГнРГ: 19,8% в группе 2 по сравнению с 16,5% в группе 3 и 14,6% в группе 1. Интересно отметить, что авторы изменили протокол назначения корифоллитропина: во-первых, дополнительное введение ЧМГ начинали с 5-го (а не с 8-го) дня стимуляции яичников, во-вторых, назначали корифоллитропин альфа в протоколе с агонистами.

A. Anrdisani показал повышение частоты наступления беременности при использовании корифоллитропина альфа в подгруппе пациенток с числом антральных фолликулов ≥ 5 и, напротив, снижение частоты наступления беременности у пациенток с числом антральных фолликулов < 5 [13].

Различия в результатах проведенных исследований можно объяснить отсутствием точных критериев диагностики бедного овариального ответа. Во всех работах изучали пациенток различного возраста, с различными показателями овариального резерва, с различной массой тела, что могло оказать влияние на результаты исследований.

КОРИФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА: ПАЦИЕНТКИ С НОРМАЛЬНЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ

Большинство исследований демонстрируют преимущества использования корифоллитропина альфа для пациенток с предполагаемым нормальным овариальным ответом по сравнению с препаратами рФСГ.

Особенности эмбриологического этапа в целом не различались при использовании различных препаратов [14, 15]. Авторы исследований отмечают преимущества использования корифоллитропина альфа в виде снижения длительности стимуляции яичников и числа необходимых инъекций.

С 2012 по 2019 г. опубликовано 4 метаанализа, посвященных применению корифоллитропина альфа. Сравнительные результаты представлены в *таблице*. Во всех исследованиях сравнивали корифоллитропин альфа и гонадотропины в протоколе с антГнРГ [16–19].

В 2020 г. L.D. Khoa et al. опубликовали результаты клинко-экономического анализа эффективности корифоллитропина альфа по данным 394 циклов ВРТ в городе Хошимин, Вьетнам [20]. В исследование были включены пациентки в возрасте от 35 до 42 лет с массой тела более 50 кг. Частота живорождения была сравнима в группах использования корифоллитропина альфа и рФСГ, однако стоимость лечения в группе рФСГ была ниже (4 293 евро против 4 086 евро). На основании полученных данных авторы сделали вывод, что использование корифолли-

● **Таблица.** Сравнительные результаты метаанализа эффективности корифоллитропина альфа

● **Table.** Comparative results of a meta-analysis of the effectiveness of corifollitropin alfa

Исследование	Число РКИ	Число пациентов	Группы пациентов	Основные результаты
M. Yossev et al., 2012	4	n = 2 326	Нормальный овариальный ответ	↑ число ооцитов ↑ риска СГЯ ЧНБ: нет различий
S. Fensore et al., 2015	7	n = 3 926	Нормальный + бедный овариальный ответ, доноры ооцитов	↑ число ооцитов ↑ риск СГЯ ЧНБ: нет различий
G. Griesinger et al., 2016	3	n = 3 292	Нормальный овариальный ответ	Число ооцитов: нет различий Риск СГЯ: нет различий ЧНБ: нет различий
M. Cozzolino et al., 2019	8	n = 4 340	Нормальный + бедный овариальный ответ	Число ооцитов: нет различий Риск СГЯ: нет различий ЧНБ: нет различий

тропина альфа не является клинко-экономически выгодной стратегией для данной группы пациенток.

Противоположные данные продемонстрировали G. Barrenetxea et al., которые проанализировали результаты 1 390 циклов ВРТ с использованием корифоллитропина альфа у пациенток в возрасте от 35 до 42 лет. Эффективность циклов ВРТ была сравнима при использовании различных гонадотропинов для стимуляции яичников, однако стоимость цикла ВРТ при использовании корифоллитропина была на 20% меньше [21].

Заслуживают интереса альтернативные способы использования корифоллитропина альфа в протоколах стимуляции яичников у пациенток с нормальным ответом.

Группа врачей из Тайваня в 2016 г. опубликовала результаты «дружелюбного для пациента» протокола стимуляции яичников. В данном протоколе всем пациенткам вводили корифоллитропин альфа на 2-й или 3-й день менструального цикла, а введение анТГРГ назначали только в случае повышения уровня эндогенного ЛГ более 6 МЕ/мл. В результате кратность назначения и доза анТГРГ была значительно ниже, чем в стандартных протоколах стимуляции яичников, введение анТГРГ не потребовалось в 87,2% циклов (251/288).

Другой альтернативный вариант предложили врачи из Турции: в лютеиновую фазу предшествующего цикла вводили ½ депо-формы агониста ГнРГ, а в начале цикла вводили корифоллитропин альфа. Результаты лечения были сопоставимы со стандартным протоколом с анТГРГ, при этом авторы отмечают преимущество альтернативного протокола в виде снижения числа инъекций (3 подкожные инъекции за цикл стимуляции яичников) [22].

КОРИФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА: ПАЦИЕНТКИ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ГИПЕРОТВЕТОМ НА СТИМУЛЯЦИЮ ЯИЧНИКОВ

Корифоллитропин альфа редко используют для стимуляции яичников в группе пациенток с предполагаемым гиперответом на гонадотропины, что связано с его фармакодинамическими особенностями. Действительно, быстрое повышение уровня ФСГ может запустить слишком большой пул фолликулов, что может быть неблагоприятным в определенной клинической ситуации.

В 2018 г. группа врачей из Тайваня, упомянутая выше, опубликовала результаты лечения 40 пациенток с верифицированным синдромом поликистозных яичников с помощью корифоллитропина [23]. Среднее число полученных ооцитов составило 23, во всех случаях осуществляли витрификацию всех полученных эмбрионов, а среднее число эмбрионов составило 12. Ни в одном случае не развился синдром гиперстимуляции яичников. Кумулятивная частота наступления беременности после 3 циклов переноса размороженного эмбриона составила 75%. Авторы отмечают, что использование корифоллитропина для пациенток с СПКЯ в случае стратегии «freeze-all» является эффективным и безопасным.

Другая научная группа предлагает для пациенток с предполагаемым гиперответом использование кори-

фоллитропина альфа в сочетании с гестагенами для подавления пика эндогенного ЛГ. При использовании данной модификации нет возможности провести перенос эмбриона в нативном цикле, однако преимуществами является минимальное число необходимых инъекций (2–5 за весь протокол стимуляции яичников) и экономическая польза [24].

A. Revelli et al. провели исследование различных протоколов назначения корифоллитропина альфа (на 2–4-й день менструального цикла) в трех группах пациенток: с предполагаемым бедным, нормальным и гиперответом на стимуляцию гонадотропинами. Несмотря на то что в инструкции к препарату рекомендовано введение не позже 3-го дня собственного менструального цикла, авторы предложили гипотезу, что более позднее введение корифоллитропина вызовет рекрутинг меньшего числа фолликулов. Для пациенток с предполагаемым нормальным овариальным ответом не было различий по числу ооцитов при разных режимах введения гонадотропинов, для пациенток с предполагаемым бедным ответом более позднее введение корифоллитропина приводило к снижению числа ооцитов. У пациенток с предполагаемым гиперответом частота отмены переноса вследствие риска СГЯ была значимо ниже при более позднем введении корифоллитропина, хотя среднее число ооцитов изменилось незначительно [25].

КОРИФОЛЛИТРОПИН ДЛЯ ДОНОРОВ ООЦИТОВ

Протоколы стимуляции яичников для доноров ооцитов в целом аналогичны протоколам стимуляции для пациенток с нормальным овариальным ответом. Однако значимым преимуществом использования корифоллитропина альфа для данной категории пациенток является однократное введение препарата, которое можно осуществить в медицинской организации, что снижает риск несоблюдения назначений. Несколько крупных исследований эффективности корифоллитропина альфа проведено в Испании, что, вероятно, связано с высоким уровнем репродуктивной медицины и законодательным разрешением донации ооцитов. I. Tsakiridis et al. в своем исследовании продемонстрировали, что использование корифоллитропина альфа для молодых доноров ооцитов приводит к большей приверженности лечению по сравнению с рФСГ [26]. Соответственно, комфорт при проведении стимуляции яичников может быть дополнительным основанием для пациенток повторно принять участие в программе донации ооцитов. Аналогичные результаты продемонстрировали A. Requena et al. [27].

Также пациенткам-донорам ооцитов можно широко рекомендовать протоколы стимуляции яичников с использованием пероральных гестагенов вместо инъекций анТГРГ [28].

Испанские врачи обращают внимание на особенности введения корифоллитропина альфа, если пациентка принимает комбинированные оральные контрацептивы: от приема последней таблетки до введения препарата должно пройти не менее 7 дней [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стимуляция яичников в программах ВРТ в течение длительного времени основывалась на длительном ежедневном введении инъекционных препаратов. Тем не менее с течением времени происходит постепенное изменение протоколов стимуляции яичников в первую очередь за счет уменьшения длительности приема препаратов и снижения числа инъекций. Широкое использование протоколов с антагонистами ГнРГ (классический «длинный» протокол), и сейчас вместо инъекций антагонистов ГнРГ широко используются пероральные гестагены. Альтернативой препаратам рФСГ и ЧМГ является корифоллитропин альфа, который используется в клинической медицине более 10 лет.

Основным отличием корифоллитропина альфа от рФСГ/ЧМГ является невозможность коррекции дозы

в течение первых дней стимуляции яичников. Большинство исследователей сходятся во мнении, что использование корифоллитропина альфа может быть рекомендовано для пациенток с предполагаемым бедным или нормальным ответом яичников. Использование корифоллитропина альфа у пациенток с предполагаемым избыточным ответом на стимуляцию яичников возможно в тех случаях, когда не предполагается перенос эмбриона: в циклах донации ооцитов/витрификации собственных ооцитов или в циклах «freeze-all».

Использование корифоллитропина альфа в протоколах с агонистами ГнРГ заслуживает проведения дальнейших исследований: во-первых, корифоллитропин альфа не имеет ЛГ-компонента, во-вторых, в данном протоколе нет возможности провести замену триггера овуляции. 

Поступила / Received 12.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2021

Принята в печать / Accepted 03.03.2021

Список литературы/References

1. Fauser B.C. Towards the global coverage of a unified registry of IVF outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(2):133–137. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.001.
2. Ledger W.L., Fauser B.C.J.M., Devroey P., Zandvliet A.S., Mannaerts B.M.J.L. Corifollitropin alfa doses based on body weight: clinical overview of drug exposure and ovarian response. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(2):150–159. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.04.002.
3. Fauser B.C.J.M., Mannaerts B.M.J.L., Devroey P., Leader A., Boime I., Baird D.T. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):309–321. doi: 10.1093/humupd/dmn065.
4. Fares F., Suganuma N., Nishimori K., LaPol P.S., Hsueh J., Boime I. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(10):4304–4308. doi: 10.1073/pnas.89.10.4304.
5. de Greef R., Zandvliet S., de Haan F.J., Ijzerman-Boon P.C., Marintcheva-Petrova M., Mannaerts B.M.J.L. Dose selection of corifollitropin alfa by modeling and simulation in controlled ovarian stimulation. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(1):79–87. doi: 10.1038/clpt.2010.54.
6. Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group. A randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2008;23(11):2484–2492. doi: 10.1093/humrep/den288.
7. Ferraretti P., La Marca A., Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B., Nargund G., Gianaroli L.ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616–1624. doi: 10.1093/humrep/der092.
8. Fauser B.C.J.M., Alper M.M., Ledger W., Schoolcraft W.B., Zandvliet A., Mannaerts B.M.J.L. Pharmacokinetics and follicular dynamics of corifollitropin alfa versus recombinant FSH during ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(5):593–601. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.06.032.
9. Polyzos N.P., Corona R., Van De Vijver A., Blockeel C., Drakopoulos P., Vloeberghs V. et al. Corifollitropin alfa followed by hpHMG in GnRH agonist protocols. Two prospective feasibility studies in poor ovarian responders. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(11):885–890. doi: 10.3109/09513590.2015.1065481.
10. Salgueiro L.L., Rolim J.R., Moura B.R.L., Machado S.P.P., Haddad C. Evaluation of results obtained with corifollitropin alfa after poor ovarian response in previous cycle using recombinant follicular stimulating hormone in the long-term protocol. *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(3):123–126. doi: 10.5935/1518-0557.20160028.
11. Polyzos N.P., Devos M., Humaidan P., Stoop D., Ortega-Hrepich C., Devroey P., Tournaye H. Corifollitropin alfa followed by rFSH in a GnRH antagonist protocol for poor ovarian responder patients: an observational pilot study. *Fertil Steril*. 2013;99(2):422–426. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.043.
12. Drakopoulos P., Vuong T.N.L., Ho N.A.V., Vaiarelli A., Ho M.T., Blockeel C. et al. Corifollitropin alfa followed by highly purified HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders: a multicentre randomized controlled clinical trial. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2225–2233. doi: 10.1093/humrep/dex296.
13. Andrisani A., Marin L., Ragazzi E., Donà G., Bordin L., Dessole F. et al. Is corifollitropin alfa effective in controlled ovarian stimulation among all poor ovarian responders? A retrospective comparative study. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(10):894–898. doi: 10.1080/09513590.2019.1613360.
14. Zahiri Sorouri Z., Pourmarzi D., Safar Khah N. Corifollitropin-α compared to daily r-FSH in for patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: Clinical trial study. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(1):23–32. doi: 10.18502/ijrm.v17i1.3817.
15. Park H.Y., Lee M.Y., Jeong H.Y., Rho Y.S., Song S.J., Choi B.-C. Efficacy of corifollitropin alfa followed by recombinant follicle-stimulating hormone in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for Korean women undergoing assisted reproduction. *Clin Exp Reprod Med*. 2015;42(2):62–66. doi: 10.5653/cerm.2015.42.2.62.
16. Mahmoud Youssef M.A., van Wely M., Aboulfotouh I., El-Khyat W., van der Veen F., Al-Inany H. Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97(4):876–885. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.092.
17. Cozzolino M., Vitagliano A., Cecchino G.N., Ambrosini G., Garcia-Velasco J.A. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2019;111(4):722–733. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.047.
18. Griesinger G., Boostanfar R., Gordon K., Gates D., McCrary Sisk C., Stegmann B.J. Corifollitropin alfa versus recombinant follicle-stimulating hormone: an individual patient data meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(1):56–60. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.04.005.
19. Fensore S., Di Marzio M., Tiboni G.M. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2015;8:33. doi: 10.1186/s13048-015-0160-4.
20. Khoa L.D., Lan V.T.N., Loc N.M.T., Vinh D.Q., Tran Q.N., Tuong H.M. Corifollitropin alfa versus follitropin beta: an economic analysis alongside a randomized controlled trial in women undergoing IVF/ICSI. *Reprod Biomed Soc Online*. 2020;10:28–36. doi: 10.1016/j.rbms.2020.01.002.
21. Barrenetxea G., García-Velasco J.A., Aragón B., Osset J., Brosa M., López-Martínez N., Coroleu B. Comparative economic study of the use of corifollitropin alfa and daily rFSH for controlled ovarian stimulation in older patients: Cost-minimization analysis based on the PURSUE study. *Reprod Biomed Soc Online*. 2018;5:46–59. doi: 10.1016/j.rbms.2018.01.001.
22. Haydardedeoğlu B., Kılıçdağ E.B. A novel approach using a minimal number of injections during the IVF/ICSI cycle: Luteal half-dose depot GnRH agonist following corifollitropin alfa versus the corifollitropin alfa with a GnRH-antagonist cycle. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016;17(3):155–158. doi: 10.5152/jtgga.2016.16015.
23. Hwang J.-L., Chen S.-U., Chen H.-J., Chen H.-F., Yang Y.-S., Chang C.-H. et al. Feasibility of corifollitropin alfa/GnRH antagonist protocol combined with GnRH agonist triggering and freeze-all strategy in polycystic ovary syndrome patients. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(6):535–540. doi: 10.1016/j.jfma.2017.05.009.
24. Huang C.-Y., Chen G.-Y., Shieh M.-L., Li H.-Y. Validating the Use of Corifollitropin Alfa in Progesterone-Primed Ovarian Stimulation Protocol on Normal and High Responders by Comparing with Conventional Antagonist Protocol: A Retrospective Study. *Life (Basel)*. 2020;10(6). doi: 10.3390/life1006090.

25. Revelli A., Gennarelli G., Sestero M., Canosa S., Carosso A., Salvagno F. et al. A prospective randomized trial comparing corifollitropin- α late-start (day 4) versus standard administration (day 2) in expected poor, normal, and high responders undergoing controlled ovarian stimulation for IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(5):1163–1170. doi: 10.1007/s10815-020-01742-5.
26. Tsakiridis I., Najdecki R., Tatsi P., Timotheou E., Kalinderi K., Michos G. et al. Evaluation of the safety and efficacy of corifollitropin alfa combined with GnRH agonist triggering in oocyte donation cycles. A prospective longitudinal study. *JBRA Assist Reprod.* 2020;24(4):436–441. doi: 10.5935/1518-0557.20200033.
27. Requena A., Cruz M., Collado D., Izquierdo A., Ballesteros A., Muñoz M., García-Velasco J.A. Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin α . *Reprod Biomed Online.* 2013;26(3):253–259. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.11.015.
28. Martínez F., Rodríguez-Purata J., Beatriz Rodríguez D., Clua E., Rodríguez I., Coroleu B. Desogestrel versus antagonist injections for LH suppression in oocyte donation cycles: a crossover study. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(10):878–883. doi: 10.1080/09513590.2019.1604661.
29. Pérez-Calvo A., Martínez F., Blockeel C., Clúa E., Rodríguez I., Barri PN., Coroleu B. Importance of a 5- versus 7-day pill-free interval in a GnRH antagonist protocol using corifollitropin alfa: a prospective cohort study in oocyte donors. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(4):425–431. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.025.

Вклад авторов

Концепция статьи – Сыркашева А.Г.

Написание текста – Сыркашева А.Г.

Обзор литературы – Сыркашева А.Г., Ермакова Д.М.

Перевод на английский язык – Ермакова Д.М.

Анализ материала – Сыркашева А.Г., Ермакова Д.М.

Contribution of authors

Concept of the article – Anastasiya G. Syrkasheva

Text development – Anastasiya G. Syrkasheva

Literature review – Anastasiya G. Syrkasheva, Daria M. Ermakova

Translation into English – Daria M. Ermakova

Material analysis – Anastasiya G. Syrkasheva, Daria M. Ermakova

Информация об авторах:

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117485, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; anast.syrkasheva@gmail.com

Ермакова Дарья Михайловна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117485, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; daria.ermakova.2021@gmail.com

Information about the authors:

Anastasiya G. Syrkasheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Assisted Reproductive Technologies in Infertility Treatment named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_syrkasheva@oparina4.ru

Daria M. Ermakova, Postgraduate Student of the Department of Assisted Reproductive Technologies in Infertility Treatment named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; daria.ermakova.2021@gmail.com

Гормональный профиль пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом

А.С. Сафронова, ORCID: 0000-0002-5962-1165, nastyakatkova2012@mail.ru

Н.А. Буралкина✉, ORCID: 0000-0001-5109-6725, natalyaburalkina@yandex.ru

В.Д. Чупрынин, ORCID: 0000-0002-2997-9019, v_chuprynin@oparina4.ru

Т.Ю. Иванец, ORCID: 0000-0002-7990-0276, t_ivanets@oparina4.ru

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

Резюме

Введение. От 30 до 50% женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на бесплодие. Частота бесплодия при всех локализациях эндометриоза примерно в 3–4 раза превышает частоту бесплодия в популяции.

Цель. Оценить гормональный профиль пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ) на основе изучения уровня АМГ, ФСГ, ЛГ, прогестерона, эстрадиола, пролактина в сыворотке периферической крови, провести сравнительный анализ уровня данных гормонов в группах пациенток с ГИЭ и трубно-перитонеальным бесплодием.

Материалы и методы. Основную группу исследования составили 99 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет) с ГИЭ, группу сравнения – 18 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. В дальнейшем пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы: подгруппа IA – ГИЭ с поражением толстой кишки (n = 63), подгруппа IB – ГИЭ без поражения толстой кишки (n = 36).

Результаты и обсуждение. Выявлено значимое снижение уровня АМГ у пациенток с ГИЭ. Так, уровень АМГ в основной группе и группе сравнения составил соответственно 1,80 и 3,28 нг/мл (p = 0,01). При этом в подгруппе IA наблюдалось более выраженное снижение уровня АМГ (1,37 нг/мл), чем в группе сравнения (p = 0,003). В подгруппе IB, где медиана уровня АМГ составила 2,50 нг/мл, значимых различий с группой сравнения получено не было (p = 0,14).

Оценка уровня антимюллерова гормона как наиболее точного маркера овариального резерва выявила его значимое снижение у пациенток с ГИЭ, более выраженное в группе с колоректальным эндометриозом. Каждая третья пациентка с ГИЭ имела уровень АМГ менее 1, что является фактором риска «бедного» ответа на стимуляцию яичников, согласно Болонским критериям.

Заключение. Согласно результатам нашего исследования, пациентки с ГИЭ имели значительное снижение уровня АМГ по сравнению с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием и лапароскопически подтвержденным отсутствием эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, глубокий инфильтративный эндометриоз, трубно-перитонеальное бесплодие, антимюллеров гормон, фертильность

Для цитирования: Сафронова А.С., Буралкина Н.А., Чупрынин В.Д., Иванец Т.Ю. Гормональный профиль пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. *Медицинский совет.* 2021;(3):39–43. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-39-43.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hormonal profile of patients with deep infiltrative endometriosis

Anastasiia S. Safronova, ORCID: 0000-0002-5962-1165, nastyakatkova2012@mail.ru

Natalya A. Buralkina✉, ORCID: 0000-0001-5109-6725, natalyaburalkina@yandex.ru

Vladimir D. Chuprynin, ORCID: 0000-0002-2997-9019, v_chuprynin@oparina4.ru

Tatiana Yu. Ivanets, ORCID: 0000-0002-7990-0276, t_ivanets@oparina4.ru

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

Abstract

Introduction. About 30 to 50% of women with endometriosis complain of infertility. The incidence of infertility in all localizations of endometriosis is about 3-4 times higher than that in the general population.

Objective of the study: estimate the hormonal profile of patients with deep infiltrative endometriosis (DIE) based on the study of the level of AMH, FSH, LH, progesterone, estradiol, prolactin in the serum of peripheral blood, conduct a comparative analysis of the level of these hormones between groups of patients with DIE and tuboperitoneal infertility.

Materials and methods: the main study group consisted of 99 patients of reproductive age (from 18 to 40 years) with DIE, the comparison group consisted of 18 patients with tuboperitoneal infertility. The patients of the main group were divided into 2

subgroups: subgroup IA - DIE with colorectal endometriosis (n = 63), subgroup IB - DIE without colorectal endometriosis (n = 36). All patients underwent determination of the level of AMH, LH, FSH, progesterone, estradiol, prolactin in the serum of peripheral blood before surgery.

Results and discussion: a significant decrease in AMH level was revealed in patients with DIE. The level of AMH in the main and comparison groups was 1.80 and 3.28 ng/ml, respectively ($p = 0.01$). At the same time, subgroup IA has a more decreased AMH level (1.37 ng/ml) than in the comparison group ($p = 0.003$). In subgroup IB (the median AMH level – 2.50 ng/ml) were no significant differences with the comparison group ($p = 0.14$). It was also noted that in the group of patients with colorectal endometriosis (subgroup IA) the percentage of patients with reduced ovarian reserve (AMH 0.01 - 1.0 ng / ml) was significantly higher than in the comparison group (30.2% versus 5, 6%, $p = 0.03$), there were no significant differences between the subgroups. There were no significant differences in the level of LH, FSH, E2, prolactin in serum between the groups ($p > 0.05$).

Assessment of the level of anti-müllerian hormone, as the most accurate marker of ovarian reserve, revealed a significant decrease in AMH levels in patients with DIE, more decreased in the group of patients with colorectal endometriosis. Every 3rd patient with DIE had an AMH level of less than 1, which is a risk factor for a “poor” response to ovarian stimulation according to the Bologna criteria.

Conclusion. A significant decrease in the level of serum AMH, along with a high percentage of previous surgeries for endometriosis, including ovarian resections, may be one of the factors in a decrease in the reproductive potential of patients with DIE.

Keywords: endometriosis, deep infiltrative endometriosis, tuboperitoneal infertility, anti-mullerian hormone, fertility

For citation: Safronova A.S., Buralkina M.A., Chuprynin V.D., Ivanets T.Yu. Hormonal profile of patients with deep infiltrative endometriosis. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(3):39–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-39-43.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз является одним из ведущих заболеваний, ассоциированных с женским бесплодием. Распространенность эндометриоза по оценкам различных авторов составляет от 10 до 15% среди женщин репродуктивного возраста [1]. От 30 до 50% женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на бесплодие [2]. Частота бесплодия при всех локализациях эндометриоза примерно в 3–4 раза превышает частоту бесплодия в популяции [3]. Нередко бесплодие может являться единственным клиническим проявлением эндометриоза.

Ряд авторов предполагает наличие связи между тяжестью эндометриоза и степенью снижения фертильности [4]. Так, вероятность наступления спонтанной беременности у женщин с минимальным/легким эндометриозом без лечения составляет примерно 50%, что сопоставимо с аналогичным показателем у женщин с бесплодием неясного генеза. При умеренном эндометриозе вероятность наступления спонтанной беременности ниже и достигает лишь 25%, и только незначительная часть женщин достигает беременности при тяжелом эндометриозе [5]. Согласно данным E. Mathieu d'Argent et al. (2018), вероятность наступления спонтанной беременности у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом составляет около 10%, в то время как после хирургического лечения (без поражения толстой кишки) – 40–85%, с поражением толстой кишки – 47–59% [6]. В исследовании L.A. Lemos et al. (2008) отмечено снижение овариального резерва даже у пациенток с минимальными и легкими формами эндометриоза [7].

Цель исследования – оценить гормональный профиль пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ) на основе изучения уровня АМГ, ФСГ, ЛГ, прогестерона, эстрадиола, пролактина в сыворотке перифе-

рической крови, провести сравнительный анализ уровня данных гормонов в группах пациенток с ГИЭ и трубноперитонеальным бесплодием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Данное проспективное когортное исследование было проведено на базе хирургического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России в период 2018–2020 гг. В исследование вошли 117 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет). Основную группу составили пациентки с глубоким инфильтративным эндометриозом III–IV стадии (n = 99), группу сравнения – пациентки с трубноперитонеальным бесплодием (n = 18). В свою очередь, основная группа включала 2 подгруппы: подгруппа IA – ГИЭ с поражением толстой кишки (n = 63), подгруппа IB – ГИЭ без поражения толстой кишки (n = 36). Критерии включения: возраст от 18 до 40 лет; хирургически и морфологически подтвержденный ГИЭ (основная группа), хирургически подтвержденное отсутствие эндометриоза (группа сравнения); информированное добровольное согласие.

Всем пациентам проводилась дооперационная оценка гормонального профиля уровня АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, пролактина. Определение концентрации гормонов сыворотки крови проводилось радиоиммунологическим методом (тест-системы Hoffmann – La Roche, Ltd, Швейцария). Статистический анализ клинко-лабораторных данных проведен с использованием программы GraphPad Prism 9.0.0.121 (США). Различия между величинами считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая клинико-anamnestическая характеристика пациенток. Средний возраст пациенток с ГИЭ составил $32,5 \pm 4,4$ лет и значимо не различался с группой сравнения – $32,7 \pm 4,6$ лет ($p = 0,74$). Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) в основной группе составил $21,01 \pm 2,9$ кг/м², что было значимо ниже по сравнению с группой сравнения, где данный показатель составил $23,5 \pm 5,4$ кг/м² ($p = 0,045$), значимых различий между подгруппами получено не было. Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м²) имели 11,1% пациенток основной группы.

Предшествующие операции по поводу эндометриоза отмечены у 46,5% пациенток основной группы. В подгруппе А ранее выполненные операции по поводу эндометриоза были значимо чаще по сравнению с пациентками подгруппы В и составили 60,3% против 22,2% ($p = 0,001$). Предшествующих операций по поводу эндометриоза у пациенток группы сравнения не было.

Следующим этапом был проведен анализ менструальной функции пациенток с ГИЭ. Установлено, что средний возраст наступления менархе составил $12,99 \pm 0,99$ лет в основной группе и $12,9 \pm 0,87$ лет в группе сравнения. Нарушение полового созревания отмечено у 4% пациенток с ГИЭ: раннее менархе – 1%, позднее – 3%. Продолжительность цикла в группе пациенток с ГИЭ составила $27,9 \pm 1,73$ дней, длительность менструации – $5,4 \pm 1,34$ дней без значимых различий с группой сравнения. Нарушение ритма менструаций в виде полименореи отмечено у 1,0% пациенток основной группы. Число пациенток, отмечающих наличие болезненных менструаций, в основной группе было значимо выше, чем в группе сравнения (70,7% против 33,3%, $p = 0,005$). В подгруппах А и В данный показатель составил 69,8% и 72,2% соответственно ($p = 0,983$).

При изучении репродуктивного анамнеза пациенток с ГИЭ выявлено, что у 51,5% из них были жалобы на отсутствие наступления беременности. В подгруппах

А и В пациентки с бесплодием составили 54% и 47% соответственно ($p = 0,662$). В основной группе первичное бесплодие отмечено у 35,4% женщин с ГИЭ, вторичное – у 16,2%. Длительность бесплодия в основной группе составила $3,46 \pm 2,81$ лет и была сопоставима с группой сравнения, где данный показатель составил $5,1 \pm 4,19$ лет. У 38% пациенток основной группы имели беременности в анамнезе, из них в 76,3% случаев беременность завершилась срочными родами, в 18,4% – искусственным прерыванием беременности на ранних сроках, в 26,3% – неразвивающейся беременностью без значимых различий между подгруппами.

В группе сравнения из 27,8% пациенток, имевших беременности в анамнезе, срочные роды, искусственное прерывание беременности на ранних сроках и неразвивающиеся беременности отмечены у 28,6, 14,3 и 42,9% пациенток соответственно без значимых различий с основной группой.

При проведении сравнительного анализа уровня эстрадиола (Е2), прогестерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина в сыворотке периферической крови у пациенток основной и группы сравнения значимых различий получено не было (табл.).

Нами была проведена оценка сывороточного АМГ как наиболее точного маркера овариального резерва у пациенток всех групп исследования [8]. Уровень АМГ от 1,0 до 3,5 нг/мл рассматривается в качестве предиктора нормального ответа яичников на овариальную стимуляцию [9]. Согласно Болонским критериям, пороговое значение АМГ находится в диапазоне от 0,5 до 1,1 нг/мл [10].

Было выявлено значительное снижение уровня АМГ у пациенток с ГИЭ. Так, уровень АМГ в основной группе и группе сравнения составил 1,80 и 3,28 нг/мл соответственно ($p = 0,01$). При этом в подгруппе А наблюдалось еще большее снижение уровня АМГ (1,37 нг/мл), что было также значимо ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,003$). В подгруппе В, где медиана уровня АМГ составила 2,50 нг/мл, значимых различий с группой сравнения получено не было ($p = 0,14$) (рис.).

● **Таблица.** Гормональный профиль пациенток исследуемых групп

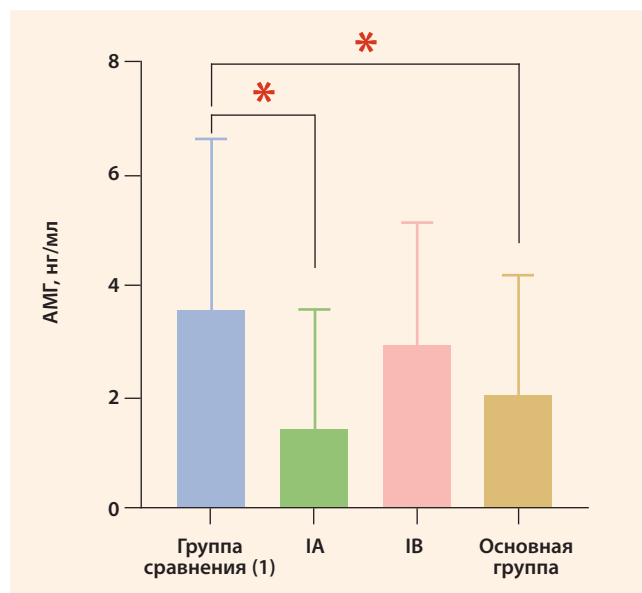
● **Table.** Hormonal profile of patients in the study groups

Показатели	Основная группа: ГИЭ (n = 99)	Подгруппа А: ГИЭ с поражением толстой кишки (n = 63)	Подгруппа В: ГИЭ без поражения толстой кишки (n = 36)	Группа сравнения (n = 18)	P1	P2	P3	P4
	1	2	3	4	1-4	2-3	2-4	3-4
ЛГ, МЕ/л	7,65 (5,06–11,91)	7,63 (4,89–11,08)	7,68 (5,12–14,33)	7,56 (6,21–11,32)	0,60	0,63	0,44	0,90
ФСГ, МЕ/л	5,85 (3,99–8,14)	5,99 (3,95–7,91)	5,84 (4,09–8,31)	4,42 (2,98–5,70)	0,05	0,77	0,06	0,08
Прогестерон, нмоль/л	4,00 (0,75–26,25)	4,27 (0,76–29,22)	3,38 (0,72–26,11)	7,9 (1,63–48,44)	0,14	0,86	0,16	0,17
Эстрадиол, пмоль/л	415,1 (207,9–650,5)	400,3 (207,8–544,1)	451,5 (207,7–744)	413,1 (214,8–927)	0,47	0,29	0,30	0,81
Пролактин, мМЕ/л	260 (193–387,5)	265 (205–394,3)	258 (179–388,5)	271 (185–475)	0,67	0,34	0,88	0,49

Примечание. Данные представлены как медиана (25–75 процентиля), тест Манна – Уитни.

● **Рисунок.** Сравнительный анализ уровня сывороточного АМГ у группы пациенток с ГИЭ (основной), ГИЭ с поражением толстой кишки (IA), ГИЭ без поражения толстой кишки (IB), группы сравнения

● **Figure.** Comparative analysis of the serum AMH level in the group of patients with DIE (active treatment) (1), DIE with colonic involvement (IA), DIE without colonic involvement (IB), the comparison group (2)



Согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), АМГ < 0,5–1,1 нг/мл, а также возраст ≥ 40 лет входят в число факторов риска «бедного» ответа на стимуляцию яичников. В связи с чем на следующем этапе все пациентки были разделены на две группы в зависимости от уровня АМГ: 1) 0,01–1,0 нг/мл, 2) $\geq 1,0$ нг/мл. Отмечено, что в подгруппе колоректального эндометриоза число пациенток со сниженным овариальным резервом (ОР) было значительно выше по сравнению с группой сравнения (30,2% против 5,6%, $p = 0,03$). При этом у пациенток основной группы отмечен значительно более высокий процент резекции яичников в анамнезе, чем в группе сравнения (47,5% против 5,6% соответственно, $p = 0,002$). Также наблюдалась достоверная разница между подгруппами А и В (61,9% против 30,6% соответственно, $p = 0,005$), что, возможно, объясняет более низкий уровень АМГ у пациенток с колоректальным эндометриозом.

При анализе предшествующих оперативных вмешательств отмечен значительно более высокий процент резекций яичников в анамнезе в основной группе, чем в группе сравнения (47,5% против 5,6% соответственно, $p = 0,002$). Также наблюдалась достоверная разница между подгрупп-

пами IA и IB как в общем числе предшествующих операций по поводу эндометриоза (60,3% против 22,2%, $p = 0,001$), так и в числе резекций яичников (61,9% против 30,6%, $p = 0,005$), что, возможно, объясняет более низкий уровень АМГ у пациенток с колоректальным эндометриозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд авторов предполагает наличие выраженной связи между тяжестью эндометриоза и снижением фертильности. Согласно данным O. Shebl et al. (2009), уровни антимюллерова гормона (АМГ) значительно ниже у пациентов с тяжелым эндометриозом [11]. По данным L.R. Goodman et al. (2016), у женщин с эндометриозами значения АМГ на 36% ниже, чем при перитонеальном эндометриозе и на 45% ниже, чем у женщин без признаков эндометриоза при лапароскопии [12]. Среди прочих причин снижения фертильности при эндометриозе яичников рассматриваются дистрофические процессы в гранулезных клетках фолликулов, изменение состава фолликулярной жидкости, повышенный апоптотический индекс клеток гранулезы, дегенерация ооцитов [13].

По результатам двух метаанализов, опубликованных в 2014 г., было показано, что при минимальном и умеренном эндометриозе удаление эндометриоидных имплантатов способствует повышению частоты наступления клинической беременности, а также улучшает шансы на живорождение [14, 15]. В данные метаанализы были включены результаты крупного канадского многоцентрового исследования, согласно которому кумулятивная вероятность наступления беременности увеличилась до 30,7% после лапароскопического удаления очагов поверхностного эндометриоза [16]. Альтернативная точка зрения представлена в исследовании F. Mostaejeran et al., согласно которой авторами не получена корреляция между тяжестью эндометриоза и уровнем АМГ [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам нашего исследования, пациентки с ГИЭ имели значительное снижение уровня АМГ по сравнению с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием и лапароскопически подтвержденным отсутствием эндометриоза. При этом более выраженное снижение уровня АМГ наблюдалось в подгруппе пациенток с колоректальным эндометриозом, которые значительно чаще имели уровень АМГ < 1,0 нг/мл.



Поступила / Received 25.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2021
Принята в печать / Accepted 12.03.2021

Список литературы / References

1. Mehedintu C., Plotogea M.N., Ionescu S., Antonovici M. Endometriosis Still A Challenge. *J Med Life*. 2014;7(3):349–357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4233437/>.
2. Evans M.B., Decherney A.H. Fertility and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):497–502. doi: 10.1097/GRF.0000000000000295.
3. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. *Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы*. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 615 с. Yarmolinskaya M.I., Aylamazyan E.K. *Genital Endometriosis. Different Facets of the Problem*. St Petersburg: Eko-Vektor; 2017. 615 p. (In Russ.).

4. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-Associated Infertility: Aspects of Pathophysiological Mechanisms and Treatment Options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):659–667. doi: 10.1111/aogs.13082.
5. Bérubé S., Marcoux S., Langevin M., Maheux R. Fecundity of Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis and Women with Unexplained Infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil Steril.* 1998;69(6):1034–1041. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00081-8.
6. Mathieu d'Argent E., Cohen J., Chaffour C., Pouly J.L., Boujenah J., Poncelet C. et al. Endométriose profonde et infertilité, RPC Endométriose CNGOF-HAS = Deeply Infiltrating Endometriosis and Infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(3):357–367. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.006.
7. Lemos N.A., Arbo E., Scalco R., Weiler E., Rosa V., Cunha-Filho J.S. Decreased Anti-Müllerian Hormone and Altered Ovarian Follicular Cohort in Infertile Patients with Mild/Minimal Endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1064–1068. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.048.
8. Broer S.L., Broekmans F.J., Laven J.S., Fauser B.C. Anti-Müllerian Hormone: Ovarian Reserve Testing and Its Potential Clinical Implications. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):688–701. doi: 10.1093/humupd/dmu020.
9. Tal R., Seifer D.B. Ovarian Reserve Testing: A User's Guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129–140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027.
10. Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C., Tarlatzis B., Nargund G., Gianaroli L. ESHRE Consensus on the Definition of 'Poor Response' to Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization: the Bologna Criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616–1624. doi: 10.1093/humrep/der092.
11. Shebl O., Ebner T., Sommergruber M., Sir A., Tews G. Anti-Muellerian Hormone Serum Levels in Women with Endometriosis: A Case-Control Study. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(11):713–716. doi: 10.3109/09513590903159615.
12. Goodman L.R., Goldberg J.M., Flyckt R.L., Gupta M., Harwalker J., Falcone T. Effect of Surgery on Ovarian Reserve in Women with Endometriomas, Endometriosis and Controls. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):589.e1–589.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.029.
13. Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Шуляк И.Ю. Состояние ооцит-фолликулярной системы яичников пациентов с эндометриодными кистами яичников. *Третий международный конгресс по репродуктивной медицине. Проблемы репродукции (специальный выпуск).* М.; 2009. 223 с. Adamyan L.V., Kurilo L.F., Shulyak I.Yu. The State of the Oocyte-Follicular System of the Ovaries in Patients with Endometrioid Ovarian Cysts. *Third International Congress of Reproductive Medicine. Reproduction Problems (Special Issue).* Moscow; 2009. 223 p. (In Russ.).
14. Jin X., Ruiz Beguerie J. Laparoscopic Surgery for Subfertility Related to Endometriosis: A Meta-Analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(3):303–308. doi: 10.1016/j.tjog.2013.02.004.
15. Duffy J.M., Arambage K., Correa F.J., Olive D., Farquhar C., Garry R. et al. Laparoscopic Surgery for Endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub2.
16. Marcoux S., Maheux R., Bérubé S. Laparoscopic Surgery in Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med.* 1997;337(4):217–222. doi: 10.1056/NEJM199707243370401.
17. Mostaejeran F., Hamoush Z., Rouholamin S. Evaluation of Antimüllerian Hormone Levels before and after Laparoscopic Management of Endometriosis. *Adv Biomed Res.* 2015;4:182. doi: 10.4103/2277-9175.164006.

Вклад авторов

Дизайн исследования, написание текста – Буралкина Н.А., Иванец Т.Ю.

Анализ и обработка результатов – Сафронова А.С., Буралкина Н.А.

Обзор литературы – Сафронова А.С.

Редактирование – Чупрынин В.Д.

Contribution of authors

Study design, text development – Natalya A. Buralkina, Tatiana Yu. Ivanets

Analysis and processing of results – Anastasiia S. Safronova, Natalya A. Buralkina

Literature review – Anastasiia S. Safronova

Editing – Vladimir D. Chuprynin

Информация об авторах:

Сафронова Анастасия Сергеевна, аспирант хирургического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; nasyakatko2012@mail.ru

Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; natalyaburalkina@yandex.ru

Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; v_chuprynin@oparina4.ru

Иванец Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; t_ivanets@oparina4.ru

Information about the authors:

Anastasiia S. Safronova, Postgraduate Student of the Surgery Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; nasyakatko2012@mail.ru

Natalya A. Buralkina, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Surgery Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; natalyaburalkina@yandex.ru

Vladimir D. Chuprynin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; nasyakatko2012@mail.ru

Tatiana Yu. Ivanets, Dr. Sci. (Med.), Head of the clinical diagnostic laboratory, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; t_ivanets@oparina4.ru

Овариальные эффекты витамина D: систематический обзор

Г.Е. Чернуха, ORCID: 0000-0002-9065-5689, c-galina1@yandex.ru

О.В. Якушевская, ORCID: 0000-0002-7430-1207, aluckyone777@gmail.com

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

Резюме

История открытия витамина D (VD) перешагнула 100-летний рубеж. Изначально дефицит VD ассоциировали с развитием рахита у детей. Позже на основании ряда исследований было установлено, что дефицит VD является фактором риска остеопороза у мужчин и женщин. Однако традиционное представление о VD как об основном регуляторе кальциево-фосфорного обмена за последние два десятилетия претерпело кардинальные изменения. Предпосылкой к пересмотру роли VD и спектра его биологических свойств явилась идентификация распределения его специфических рецепторов в организме. Рецепторы VD экспрессируются в кишечнике, щитовидной и паращитовидных железах, почках, яичниках, матке, плаценте, гипоталамусе, гипофизе и играют жизненно важную роль не только в гомеостазе кальция. В соответствии с этим был модифицирован перечень органов – мишеней для действия VD. Недостаточность VD, исчисляющаяся пандемическими масштабами, является фактором, повышающим риск развития не только остеопороза, но и целого ряда других заболеваний. Наблюдательные и эпидемиологические исследования показали, что нарушения репродуктивной системы очень часто сочетаются с недостаточностью/дефицитом VD. Последующие научные изыскания, направленные на установление роли VD в формировании той или иной патологии репродуктивной системы, продемонстрировали весьма неоднозначные результаты. VD признан неотъемлемым компонентом поддержания репродуктивного здоровья женщины. Конечно, наличие установленной ассоциации не является доказательством причинно-следственной связи, и в силу этого существует необходимость проведения дополнительных испытаний. Данный обзор посвящен влиянию VD на функцию яичников и формированию различных дисфункциональных состояний.

Ключевые слова: витамин D, фолликулогенез, овуляция, синдром поликистозных яичников, преждевременная недостаточность яичников, рак яичников

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Овариальные эффекты витамина D: систематический обзор. *Медицинский совет.* 2021;(3):44–49. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-44-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ovarian effects of vitamin D: a systematic review

Galina E. Chernukha, ORCID: 0000-0002-9065-5689, c-galina1@yandex.ru

Oksana V. Yakushevskaya, ORCID: 0000-0002-7430-1207, aluckyone777@gmail.com

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

Abstract

The history of the discovery of vitamin D (VD) has crossed 100 years. Initially, VD deficiency was limitedly associated with the development of rickets in children. Later, on the basis of a number of studies, it was found that VD deficiency is a risk factor for osteoporosis in men and women. However, the traditional concept of VD as the main regulator of calcium-phosphorus metabolism has undergone dramatic changes over the past two decades. A prerequisite for revising the role of VD and the spectrum of its biological properties was the identification of the distribution of its specific receptors in the body. VD receptors are expressed in the intestine, thyroid and parathyroid glands, kidneys, ovaries, uterus, placenta, hypothalamus, pituitary gland and play a vital function not only in calcium homeostasis. Accordingly, the list of target organs for VD action has been modified. VD deficiency, calculated on a pandemic scale, is a factor that increases the risk of developing not only osteoporosis, but also a number of other diseases. Observational and epidemiological studies have shown that reproductive system disorders are very often combined with VD insufficiency / deficiency. Subsequent scientific research aimed at establishing the role of VD in the formation of a particular pathology of the reproductive system has shown very ambiguous results. VD is recognized as an essential component of maintaining a woman's reproductive health. Of course, the presence of an established association is not evidence of a causal relationship. There is a need for additional testing. This review focuses on the effect of VD on ovarian function and the formation of various dysfunctional conditions.

Keywords: vitamin D, folliculogenesis, ovulation, polycystic ovary syndrome, premature ovarian failure, ovarian cancer

For citation: Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. Ovarian effects of vitamin D: a systematic review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(3):44–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-44-49.

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

ВВЕДЕНИЕ

В РФ недостаточная обеспеченность витамином D (VD) среди взрослого и детского населения достигает 80%. Дефицит VD характеризуется гендерными различиями: среди женщин его частота достигает 89–95,5%, среди мужчин – 47,25–77,8%. Патогенетические механизмы развития гиповитаминоза преимущественно связаны с неполноценным синтезом эндогенного VD вследствие недостаточной инсоляции и в меньшей – его недостаточного потребления с продуктами питания [1]. Сезонные колебания VD варьируются от максимальных значений в сентябре – октябре до минимальных в январе – апреле.

Понятие «витамин D» объединяет ряд соединений (D1 – D5), сходных по химическому строению. VD2 и VD3 рассматриваются в качестве основных метаболитов, присутствующих в сыворотке крови. VD в классическом понимании радикально отличается от других витаминов. По химическому строению его относят к секостероидам – подклассу стероидов, характеризующихся высокой биологической активностью. VD, как и стероидные гормоны, синтезируется из холестерина и проходит схожие стадии преобразования в активную форму при участии гидроксилазы (1 α -гидроксилазы) – основных ферментов метаболизма стероидных гормонов. Большая часть VD тесно связана с VD-связывающим протеином, то есть находится в неактивной форме, соответственно менее 1% VD циркулирует в свободной форме и проявляет биологическую активность. Сходство VD с гормонами определяется также наличием специфических ядерных рецепторов (VD-R) в органах-мишенях (кишечнике, костной ткани, паращитовидных железах, яичниках, матке, плаценте, гипоталамусе, гипофизе). Именно при взаимодействии VD-R с собственным лигандом реализуется многообразие биологических эффектов. Учитывая гормональную активность VD, некоторые авторы предлагают использовать термин D-гормон [2]. Ранее проведенные исследования позволили сформировать четкое представление о классическом влиянии VD на кальциево-фосфорный обмен. В настоящее время основное внимание исследователей сфокусировано на определении неклассических эффектов VD. Научные изыскания последних 20 лет, посвященные установлению роли VD в функционировании репродуктивной системы, продемонстрировали весьма неоднозначные результаты. Отдельно можно выделить работы, направленные на изучение влияния витамина на овариальную функцию и формирование дисфункциональных состояний.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА Фолликулогенез

Большая часть научных исследований подтверждает вовлеченность VD в регуляцию функции яичников. Сложный и многоступенчатый процесс фолликулогенеза контролируется факторами роста и гормонами, среди которых наиболее важным является антимюллеров гормон (АМГ). В настоящее время широко обсуждается влияние VD на уровень АМГ. Первое доказательство взаимосвязи VD и АМГ на молекулярном и клеточном уровнях было основано на идентификации в промоторной области гена АМГ функционально-

го элемента, чувствительного к VD (VDRE – vitamin D response element), который обеспечивает прямую связь VD с уровнем экспрессии гена АМГ [3]. У мышей с нокаутом по VD-R и CYP27b1 (25-гидроксивитамин D 1 α -гидроксилаза) при гистологическом исследовании яичников были выявлены гиперплазия интерстициальной ткани, недостаточное развитие фолликулов и отсутствие овуляции [4, 5]. Z. Merhi et al. в своей работе продемонстрировали зависимость дефицита VD в фолликулярной жидкости с повышенной экспрессией рецептора АМГ II типа (АМГ-RII) в клетках гранулезы, тем самым подтвердили способность VD регулировать активность последнего [6]. В другом исследовании при культивировании преантральных фолликулов с низкой дозой VD (25 пг/мл) отмечалось повышение уровня выживаемости витрифицированных ооцитов. Однако после достижения антральной стадии высокая доза VD (100 пг/мл) оказалась более эффективной для стимуляции роста фолликулов. По заключению авторов фолликулы чувствительны к VD как на ранней, так и на поздней стадии своего развития, и это влияние носит дозозависимый характер [7]. В ряде работ показан сезонный характер изменения уровня АМГ и установлена ассоциация с дефицитом VD [6, 8].

В 2017 г. были опубликованы результаты одного из крупных ретроспективных исследований по изучению влияния общего/биодоступного VD на показатели овариального резерва, реакцию яичников на стимуляцию у доноров ооцитов, а также на репродуктивный результат у реципиентов. В ходе исследования не было выявлено значимой ассоциации VD с указанными конечными точками исследования [9]. Однако эти результаты не согласуются с другими научными данными об отрицательном влиянии низкого уровня VD на исходы вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) [10, 11].

Результаты метаанализа, опубликованного в 2021 г. (18 наблюдательных и 6 интервенционных исследований), указывают на разнонаправленную связь между VD и АМГ, зависящую от овulatorного статуса женщин. Так, уровень АМГ снижался на фоне компенсации дефицита VD у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) (0,53, 95% ДИ 0,91–0,15, $p < 0,007$), в то время как у овулирующих женщин без СПКЯ его значения увеличивались после приема VD (0,49, 95% ДИ от 0,17 до 0,80, $p = 0,003$). По мнению авторов, в основе дифференцированного влияния VD на фолликулогенез лежат различия между терминально дифференцированными (лютеинизированными) клетками гранулезы здоровых женщин и гранулезными клетками незрелых фолликулов пациенток с СПКЯ, а также изменения экспрессии гена АМГ через VDRE и другие внутриклеточные сигнальные пути. Уровень АМГ не коррелирует с овариальным резервом при СПКЯ и гипоталамической аменорее, так как при этих состояниях АМГ отражает конкретную стадию остановки развития фолликулов, а не овариальный резерв. Взаимосвязь между VD и АМГ представляется достаточно сложной, нелинейной, в связи с чем необходимы рандомизированные испытания на больших выборках женщин, оценивающие различные диапазоны VD и овulatorный статус женщин [12].

Участие витамина D в стероидогенезе

Результаты ряда исследований подтверждают влияние VD на экспрессию и активность стероидогенных ферментов [13]. В работе Z. Merhi et al. при обработке культуры клеток гранулы VD отмечалось повышение активности фермента 3-βHSD, не было выявлено влияния на ароматазу и продукцию эстрадиола (E2) [14]. В аналогичной работе G. Parikh et al. в культуре ткани яичника дотация VD сопровождалась увеличением секреции прогестерона на 13%, эстрадиола на 9% и эстрогена на 21% без существенного эффекта на синтез андрогенов [15]. Однако в другом исследовании было отмечено, что тестостерон может изменять транскрипционную активность VD-R в клетках гранулы у млекопитающих [16]. Взаимодействие AMГ с высокоспецифичным AMГ-RII осуществляется через сигнальную систему Smad 1/5/8 (Smad-факторы транскрипции, ключевые внутриклеточные эффекторы). Обработка культуры клеток VD сопровождалась снижением экспрессии AMГ-RII и интенсивности фосфорилирования Smad 1/5/8 с последующей модуляцией влияния AMГ на дифференцировку гранулезных клеток [15]. Результаты экспериментальных исследований по влиянию VD на синтез эстрогенов более убедительны. Исследование клеток гранулы человека [16], свиней, коз [17] продемонстрировали стимулирующее влияние VD на синтез эстрадиола/эстрогена и активность ароматазы (CYP19A1), которая конвертирует андрогены в эстрогены. Полученные результаты можно объяснить тем, что VDRE присутствует в промоторе гена, кодирующего ароматазу. В исследовании S. Bakhshalizadeh et al. в культивируемых гранулезных клетках мышей с СПКЯ VD снижали экспрессию генов стероидогенных ферментов (P450_{sc}, CYP11A1, StAR, CYP19A1, 3β-HSD) и уменьшали образование прогестерона и 17β-эстрадиола. При проведении иммуноблоттинга было показано, что VD увеличивает фосфорилирование 5' – аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, участвующей в синтезе стероидных гормонов [18]. F. Masjedi et al. культивировали клетки гранулы (120 женщин с СПКЯ – СПКЯ-КГ и 100 здоровых женщин – Н-КГ) с VD. Базальная секреция эстрогена и прогестерона Н-КГ была значительно выше, чем у СПКЯ-КГ. VD значительно увеличивал активность ароматазы и 3β-HSD во всех клеточных культурах. Базальный уровень продукции активных форм кислорода (АФК) в СПКЯ-КГ был заметно выше, чем у Н-КГ, активность последних снижалась после обработки VD. Апоптоз клеток напрямую коррелировал с уровнями АФК. Авторы пришли к выводу, что VD улучшает функции Н-КГ и СПКЯ-КГ за счет влияния на стероидогенез и ферментативную антиоксидантную защиту [19]. У мышей с нокаутом по VD-R выявлен гипергонадотропный гипогонадизм, сопровождающийся снижением активности ароматазы, что указывает на потенциальную роль VD в биосинтезе эстрогенов и экспрессии генов ароматазы [12]. Таким образом, многочисленные исследования *in vitro* демонстрируют определенную степень вовлеченности VD в сложные механизмы стероидогенеза. Однако для более детального анализа требуется проведение дополнительных испытаний.

ВИТАМИН D И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

СПКЯ – одна из самых распространенных эндокринопатий среди женщин репродуктивного возраста (15–20%). Заболевание сочетает в себе нарушения функции репродуктивной системы (гиперандрогению, олиго-, ановуляцию, бесплодие) и метаболические нарушения (инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2-го типа, ожирение, дислипидемию). Высокая частота дефицита VD при СПКЯ (до 82%) предполагает его взаимосвязь с формированием различных симптомов СПКЯ [20, 21]. Дефицит VD ассоциирован с изменением гомеостаза кальция. Уровень внутриклеточного кальция определяет интенсивность инсулин-опосредованных внутриклеточных сигналов, в том числе в овариальной ткани, соответственно может влиять на фолликулогенез и овуляцию. Низкий уровень VD ассоциирован с низкой экспрессией и активностью ароматазы, участвующей в синтезе эстрогенов из андрогенов. Избыток последних, в свою очередь, может блокировать овуляцию и способствовать формированию мультифолликулярной структуры яичников [22]. S. Hahn et al. при обследовании группы женщин с СПКЯ (n = 120) обнаружили отрицательную корреляционную связь между VD, ГСПС (глобулин, связывающий половые стероиды) и ИСА (индекс свободных андрогенов) [23]. E. Wehr et al. провели схожее по структуре исследование и установили положительную корреляцию VD только с ГСПС. Уровень VD не влиял на значения ИСА и тестостерона [24]. В исследовании L. Pal et al. пациентки с ожирением, СПКЯ и дефицитом VD принимали высокие дозы VD и кальция. Через 3 месяца терапии отмечалось снижение уровня общего тестостерона и андростендиона. Уровни ГСПС, ИСА и параметры инсулинорезистентности оставались неизменными [25]. В другой работе у пациенток с СПКЯ дотация VD сопровождалась снижением высоких концентраций AMГ в сыворотке крови, что подтверждает вовлеченность его в процессы регуляции фолликулогенеза [6]. В формировании СПКЯ важную роль играют такие эпигенетические нарушения, как ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, частота которых достигает 50%. В исследованиях по изучению влияния VD на метаболизм глюкозы у пациенток с СПКЯ было показано, что VD повышает чувствительность к инсулину за счет прямого влияния на секрецию инсулина через VD-R, экспрессирующиеся на β-клетках поджелудочной железы. Необходимо отметить, что последовательность VD-R была обнаружена в промоторе гена, кодирующего инсулин, а транскрипция гена инсулина активируется VD [26]. Предполагается, что влияние VD на чувствительность тканей к инсулину зависит от уровня внутриклеточного кальция, который необходим для передачи клеточных сигналов в инсулинозависимых тканях (мышцы и жировая ткань) [27]. Резистентность к инсулину ассоциирована с повышением концентрации глюкозы, которая может модифицировать белки, липиды, нуклеиновые кислоты неферментативным образом в конечные продукты гликозилирования (AGE). Повышенная концентрация AGE в плазме, в клетках

теки и гранулезы наблюдается у пациенток с СПКЯ. Данные соединения образуют устойчивую связь с собственными рецепторами (sRAGE) с последующим образованием активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов. В процессы нарушения фолликулогенеза вовлечены AGE и их рецепторы. Противовоспалительные свойства VD позволяют нивелировать эффекты AGE [28].

При проведении 20-недельной программы по изменению образа жизни у части женщин с ожирением/СПКЯ после компенсации недостатка/дефицита VD отмечались большая степень снижения холестерина и уменьшение окружности талии, по сравнению с группой контроля [29]. Увеличение числа лиц с избыточной массой тела приводит к повышению распространенности дефицита VD. Депонирование последнего в подкожно-жировой клетчатке способствует развитию дефицита в системном кровотоке. По данным исследования J. Wortsman et al. [30], при ожирении биодоступность перорального VD может быть снижена на 50% по сравнению с лицами без ожирения. Пациентам с ожирением для восполнения дефицита или поддержания адекватных уровней VD в крови требуются дозы в 2–3 раза выше, чем для пациентов с нормальной массой тела. Для лиц с риском дефицита VD при невозможности контроля его уровня во время длительного (> 6 месяцев) лечения рекомендуется придерживаться доз не более 10 000 МЕ в сутки [31, 32]. Таким образом, накопленные данные достаточно убедительно отражают наличие взаимосвязи дефицита VD с метаболическими нарушениями при СПКЯ. В настоящее время продолжаются исследования, направленные на проведение полноценного анализа влияния VD в формировании гормональных нарушений и снижении фертильности при СПКЯ.

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

В одном из исследований проводилась оценка влияния VD на количество полученных ооцитов и эмбрионов, а также на частоту наступления беременности у пациенток с СПКЯ в программе ЭКО/ИКСИ. Полученные результаты свидетельствуют о положительной корреляции VD с количеством полученных ооцитов и эмбрионов ($p = 0,001/0,03$). Увеличение VD в сыворотке крови на 3 нг/мл ассоциировалось с получением дополнительно одного ооцита. Однако корреляции уровня VD с частотой наступления беременности выявлено не было [33]. В другом исследовании проведена попытка оценить эффективность индукции овуляции при ановуляторном бесплодии у пациенток с СПКЯ. При уровне VD < 30 нг/мл вероятность живорождений была ниже на 44%. Повышение уровня VD на 1 нг/мл увеличивало вероятность живорождений на 2%. У пациенток, компенсированных по VD, отмечались большие значения толщины эндометрия ($8,7 \pm 2,3$ vs $7,3 \pm 1,7$, $p = 0,003$) [34]. Учитывая высокую распространенность дефицита VD среди пациенток с нарушенной репродуктивной функцией, добавление последнего в терапевтические схемы может улучшить репродуктивные исходы при индукции овуляции.

ВИТАМИН D И ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

Принимая во внимание влияние VD на синтез АМГ, который является маркером овариального резерва, можно предположить его вклад в генез преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). В некоторых исследованиях, проведенных с участием женщин с ПНЯ, была установлена отрицательная корреляция между дефицитом VD и уровнем ФСГ [35]. Хотя другие исследования не подтвердили зависимости изменений гормонального профиля от уровня VD, тем не менее дефицит VD ассоциирован с более низкими значениями АМГ и более высоким уровнем ФСГ [36]. Результаты большинства исследований подтверждают регулирующее влияние VD на синтез АМГ *in vitro*. Однако его роль в качестве регулятора выработки АМГ яичниками остается спорной. В единственном исследовании N. Dennis et al. через 7 дней от начала терапии VD (50 000 МЕ в неделю) отмечалось повышение АМГ на 12,9% [37]. Сложная нелинейная взаимосвязь VD с АМГ указывает на необходимость проведения дополнительных исследований, результаты которых позволят включить VD в терапевтические схемы лечения нарушений репродуктивной системы, ассоциирующихся с преждевременным старением яичников.

ВИТАМИН D И РАК ЯИЧНИКОВ

Эпидемиологические исследования продемонстрировали обратную корреляцию риска развития рака яичников с ультрафиолетовым излучением, которое необходимо для синтеза VD в коже. Данный феномен позволил высказать предположение об участии последнего в генезе рака яичников [38]. При анализе концентрации VD у больных раком яичников были выявлены более низкие значения (< 20 нг/мл), чем в контрольной группе. При снижении уровня VD < 10 нг/мл отмечались более агрессивные формы заболевания и низкий уровень выживаемости [39]. Было установлено, что некоторые полиморфизмы гена VD-R ассоциированы с более высоким риском рака яичников. Наиболее клинически значимым является полиморфизм одиночного нуклеотида FokI, участвующего в экспрессии белка VD-R с более длинной аминокислотной последовательностью [38]. Противоопухолевый механизм действия VD может быть основан на подавлении клеточной пролиферации за счет модуляции регуляторных белков клеточного цикла (p21, p27, циклины). В одной из работ были продемонстрированы ингибирование клеточного цикла в фазе G2/M и индукция гибели раковых клеток яичника в результате увеличения экспрессии мРНК белка GADD45a (белок стресса, модулирует апоптоз, стабильность генома и репарацию ДНК). За счет модуляции метаболизма глюкозы и жирных кислот в раковых клетках VD способствует подавлению ангиогенеза в опухоли и метастазирования. По мнению авторов, VD не может вылечить рак яичников, однако, сбалансированность по витамину D может в некоторой степени снизить риск заболевания [38].

В настоящее время нет четких рекомендаций относительно терапевтических схем использования VD в коррекции метаболических и эндокринных нарушений у женщин. Доказательства перспективного использования VD в лечении нарушений репродуктивных нарушений основаны на интервенционных неконтролируемых исследованиях. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2017), оптимальным уровнем следует считать концентрацию VD в сыворотке крови 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) [40]. Ежедневный прием 1 000–2 000 МЕ в сутки нативной формы VD (рекомендуемым препаратом для профилактики и лечения дефицита витамина D является колекальциферол) позволяет поддерживать его оптимальный уровень в возрастной группе 18–70 лет. Наиболее убедительные результаты, полученные в исследованиях по изучению эффективности и профиля безопасности колекальциферола, позволяют использовать его даже в высоких дозах. Для коррекции недостаточности (20–30 нг/мл) или дефицита VD (< 20 нг/мл) рекомендованы дозы колекальциферола 4 000 МЕ 2 раза в сутки или 50 000 МЕ в неделю в течение 4 (при недостаточности) – 8 (при дефиците) недель. У пациентов с ожирением, синдромом мальабсорбции, а также при приеме препаратов, нарушающих метаболизм VD, целесообразен прием более высоких доз колекальциферола (6 000–10 000 МЕ) в ежедневном режиме [41, 42]. В настоящее время польская фармакологическая компания Medana Pharma, S.A. выпускает препарат колекальциферола в дозах 4 000, 10 000 МЕ в капсулах

(Фортедетрим). Данная форма выпуска позволяет быстро компенсировать недостаток/дефицит VD, сохраняя высокую приверженность терапии.

Согласно инструкции, для коррекции выявленного дефицита или недостаточности витамина D рекомендован ежедневный прием двух капсул ФортеДетрим® по 4 000 МЕ или прием в режиме 1 раз в неделю 5 капсул по 10 000 МЕ (в течение 8 недель при лечении дефицита, в течение 4 недель при лечении недостаточности)¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа имеющейся информации можно сделать вывод, что существует взаимосвязь VD с метаболическими и гормональными параметрами. Это указывает на его потенциальную роль в генезе многих заболеваний, в том числе ассоциированных с нарушением репродуктивной функции. Результаты проведенных исследований хотя и не позволяют установить причинно-следственную связь недостатка/дефицита VD с различными расстройствами, однако подтверждают целесообразность использования VD для коррекции эндокринно-метаболических нарушений. Существует необходимость проведения дополнительных научных исследований для подтверждения терапевтических преимуществ дотации VD и разработки оптимальных схем терапии.

Поступила / Received 12.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 04.02.2021
Принята в печать / Accepted 05.02.2021

¹ Справочник лекарственных средств. ФортеДетрим (Fortedetrim): инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/fortedetrim>.

Список литературы / References

- Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рогожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;(3):15–20. doi: 10.14341/osteo10038.
- Petrushkina A.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y. The Prevalence of Vitamin D Deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;(3):15–20. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo10038.
- Chun R.F., Peercy B.E., Orwoll E.S., Nielson C.M., Adams J.S., Hewison M. Vitamin D and DBP: the Free Hormone Hypothesis Revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144 Pt A:132–137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012.
- Wong H.Y.Q., Li H.W.R., Lam K.S.L., Tam S., Shek C.C., Lee C.Y.V. et al. Independent Association of Serum Vitamin D with Anti-Müllerian Hormone Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(5):634–641. doi: 10.1111/cen.13816.
- Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T., Aya K., Kato S., Seino Y. Vitamin D Is An Important Factor in Estrogen Biosynthesis of Both Female and Male Gonads. *Endocrinology*. 2000;141(4):1317–1324. doi: 10.1210/endo.141.4.7403.
- Panda D.K., Miao D., Tremblay M.L., Sirois J., Farookhi R., Hendy G.N., Goltzman D. Targeted Ablation of the 25-Hydroxyvitamin D 1 α -Hydroxylase Enzyme: Evidence for Skeletal, Reproductive, and Immune Dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(13):7498–7503. doi: 10.1073/pnas.131029498.
- Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D Alters Genes Involved in Follicular Development and Steroidogenesis in Human Cumulus Granulosa Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1137–1145. doi: 10.1210/jc.2013-4161.
- Xu J., Hennebold J.D., Seifer D.B. Direct Vitamin D3 Actions on Rhesus Macaque Follicles in Three-Dimensional Culture: Assessment of Follicle Survival, Growth, Steroid, and Antimüllerian Hormone Production. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1815–1820.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.037.
- Krishnan A.V., Moreno J., Nonn L., Malloy P., Swami S., Peng L. et al. Novel Pathways That Contribute to the Anti-Proliferative and Chemopreventive Activities of Calcitriol in Prostate Cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3–5):694–702. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.051.
- Fabris A.M., Cruz M., Iglesias C., Pacheco A., Patel A., Patel J. et al. Impact of Vitamin D Levels on Ovarian Reserve and Ovarian Response to Ovarian Stimulation in Oocyte Donors. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(2):139–144. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.05.009.
- Ozkan S., Jindal S., Greenesid K., Shu J., Zeitlian G., Hickmon C., Pal L. Replete Vitamin D Stores Predict Reproductive Success Following In Vitro Fertilization. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1314–1319. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019.
- Rudick B., Ingles S., Chung K., Stanczyk F., Paulson R., Bendikson K. Characterizing the Influence of Vitamin D Levels on IVF Outcomes. *Hum Reprod*. 2012;27(11):3321–3327. doi: 10.1093/humrep/des280.
- Moridi I., Chen A., Tal O., Tal R. The Association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;12(6):1567. doi: 10.3390/nu12061567.
- Lundqvist J. Vitamin D as a Regulator of Steroidogenic Enzymes. *F1000Research*. 2014;3:155. doi: 10.12688/f1000research.4714.1.
- Irani M., Merhi Z. Role of Vitamin D in Ovarian Physiology and Its Implication in Reproduction: A Systematic Review. *Fertil Steril*. 2014;102(2):460–468.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046.
- Parikh G., Varadinova M., Suwandhi P., Araki T., Rosenwaks Z., Poretsky L., Seto-Young D. Vitamin D Regulates Steroidogenesis and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) Production in Human Ovarian Cells. *Horm Metab Res*. 2010;42(10):754–757. doi: 10.1055/s-0030-1262837.
- Herian M., Luck M.R., Greziak M. The Influence of Testosterone on the Expression and Function of Vitamin D3 Receptor (VDR) Protein in the Porcine Ovarian Follicle. *Physiol Res*. 2018;67(3):515–519. doi: 10.33549/physiolres.933762.
- Yao X., Zhang G., Guo Y., El-Samahy M., Wang S., Wan Y. et al. Vitamin D Receptor Expression and Potential Role of Vitamin D on Cell Proliferation and Steroidogenesis in Goat Ovarian Granulosa Cells. *Theriogenology*. 2017;102:162–173. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.08.002.
- Bakhshalizadeh S., Amidi F., Shirazi R., Shabani Nashtaei M. Vitamin D3 Regulates Steroidogenesis in Granulosa Cells through AMP-Activated

- Protein Kinase (AMPK) Activation in a Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Cell Biochem Funct.* 2018;36(4):183–193. doi: 10.1002/cbf.3330.
19. Masjedi F., Keshtgar S., Zal F., Talaei-Khozani T., Sameti S., Fallahi S., Kazeroni M. Effects of Vitamin D on Steroidogenesis, Reactive Oxygen Species Production, and Enzymatic Antioxidant Defense in Human Granulosa Cells of Normal and Polycystic Ovaries. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;197:105521. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105521.
 20. Dravecká I., Figurová J., Javorský M., Petříková J., Vaľková M., Lazúrová I. The Effect of Alfacalcidol and Metformin on Phenotype Manifestations in Women with Polycystic Ovary Syndrome – A Preliminary Study. *Physiol Res.* 2016;65(5):815–822. doi: 10.33549/physiolres.933266.
 21. Shahrokhi S.Z., Ghaffari F., Kazerouni F. Role of Vitamin D in Female Reproduction. *Clin Chim Acta.* 2016;455:33–38. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.040.
 22. Lorenzen M., Boisen I.M., Mortensen L.J., Lanske B., Juul A., Blomberg Jensen M. Reproductive Endocrinology of Vitamin D. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:103–112. doi: 10.1016/j.mce.2017.03.023.
 23. Hahn S., Haselhorst U., Tan S., Quadbeck B., Schmidt M., Roesler S. et al. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Insulin Resistance and Obesity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(10):577–583. doi: 10.1055/s-2006-948308.
 24. Wehr E., Pilz S., Schweighofer N., Giuliani A., Kopera D., Pieber T.R., Obermayer-Pietsch B. Association of Hypovitaminosis D with Metabolic Disturbances in Polycystic Ovary Syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):575–582. doi: 10.1530/EJE-09-0432.
 25. Pal L., Berry A., Coraluzzi L., Kustan E., Danton C., Shaw J., Taylor H. Therapeutic Implications of Vitamin D and Calcium in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):965–968. doi: 10.3109/09513590.2012.696753.
 26. Sung C.C., Liao M.T., Lu K.C., Wu C.C. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195.
 27. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017–2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
 28. Merhi Z. Crosstalk between Advanced Glycation End Products and Vitamin D: A Compelling Paradigm for the Treatment of Ovarian Dysfunction in PCOS. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;479:20–26. doi: 10.1016/j.mce.2018.08.010.
 29. Thomson R.L., Spedding S., Brinkworth G.D., Noakes M., Buckley J.D. Seasonal Effects on Vitamin D Status Influence Outcomes of Lifestyle Intervention in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1779–1785. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.042.
 30. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased Bioavailability of Vitamin D in Obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690–693. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
 31. Irani M., Minkoff H., Seifer D.B., Merhi Z. Vitamin D Increases Serum Levels of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E886–890. doi: 10.1210/jc.2013-4374.
 32. Aguirre Castaneda R., Nader N., Weaver A., Singh R., Kumar S. Response to Vitamin D3 Supplementation in Obese and Non-Obese Caucasian Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(4):226–231. doi: 10.1159/000343446.
 33. Omran E.F., Ramzy A., Shohayeb A., Farouk N., Soliman M., Baz H., Sharaf M.F. Relation of Serum Vitamin D Level in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) Patients to ICSI outcome. *Middle East Fertil Soc J.* 2021;25:22. doi: 10.1186/s43043-020-00034-3.
 34. Pal L., Zhang H., Williams J., Santoro N.F., Diamond M.P., Schlaff W.D. et al. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3027–3035. doi: 10.1210/jc.2015-4352.
 35. Kebapcilar A.G., Kulaksizoglu M., Kebapcilar L., Gonen M.S., Unlü A., Topcu A. et al. Is There A Link between Premature Ovarian Failure and Serum Concentrations of Vitamin D, Zinc, and copper? *Menopause.* 2013;20(1):94–99. doi: 10.1097/gme.0b013e31826015ca.
 36. Ersoy E., Ersoy A.O., Yildirim G., Buyukkagnici U., Tokmak A., Yilmaz N. Vitamin D Levels in Patients with Premature Ovarian Failure. *Ginekol Pol.* 2016;87(1):32–36. doi: 10.17772/gp/57839.
 37. Dennis N.A., Houghton L.A., Pankhurst M.W., Harper M.J., McLennan I.S. Acute Supplementation with High Dose Vitamin D3 Increases Serum Anti-Müllerian Hormone in Young Women. *Nutrients.* 2017;9(7):719. doi: 10.3390/nu9070719.
 38. Guo H., Guo J., Xie W., Yuan L., Sheng X. The Role of Vitamin D in Ovarian Cancer: Epidemiology, Molecular Mechanism and Prevention. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):71. doi: 10.1186/s13048-018-0443-7.
 39. Colonese F., Laganà A.S., Colonese E., Sofo V., Salmeri F.M., Granese R., Triolo O. The Pleiotropic Effects of Vitamin D in Gynaecological and Obstetric Diseases: An Overview on a Hot Topic. *Biomed Res Int.* 2015;2015:986281. doi: 10.1155/2015/986281.
 40. Wu C.C., Econs M.J., DiMeglio L.A., Insogna K.L., Levine M.A., Orchard P.J. et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3111–3123. doi: 10.1210/jc.2017-01127.
 41. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karanova T.L., Ilyin A.V. et al. Russian Association of Endocrinologists Recommendations for Diagnosis, Treatment and Prevention of Vitamin D Deficiency in Adults. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662460-84.

Вклад авторов

Концепция статьи – Чернуха Г.Е., Якушевская О.В.

Написание текста – Якушевская О.В., Чернуха Г.Е.

Обзор литературы – Якушевская О.В.

Перевод на английский язык – Якушевская О.В.

Анализ материала – Якушевская О.В., Чернуха Г.Е.

Информация об авторе:

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; c-galina1@yandex.ru

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Information about the authors:

Galina E. Chernukha, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: c-galina1@yandex.ru

Oksana V. Yakushevskaya Cand. Sci. (Med.), Research Associate of Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: aluckyone777@gmail.com

Contribution of authors

Concept of the article – Galina E. Chernukha,

Oksana V. Yakushevskaya

Text development – Oksana V. Yakushevskaya, Galina E. Chernukha

Literature review – Oksana V. Yakushevskaya

Translation into English – Oksana V. Yakushevskaya

Material analysis – Oksana V. Yakushevskaya, Galina E. Chernukha

Фолиевая кислота, прегравидарная подготовка и беременность: современные аспекты

А.Ю. Романов[✉], ORCID: 0000-0003-1821-8684, romanov1553@yandex.ru

Н.В. Долгушина, ORCID: 0000-0003-1116-138X, n_dolgushina@oparina4.ru

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

Резюме

Фолиевая кислота (витамин В9) – водорастворимый витамин, необходимый для формирования, роста и развития кровеносной и иммунной систем. Ее дефицит является значимым фактором риска развития дефектов нервной трубки плода. Широкое внедрение препаратов и пищевых добавок, содержащих фолиевую кислоту, при подготовке к беременности и в первом триместре позволило значительно снизить частоту формирования дефектов нервной трубки плода.

Согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям, прием фолиевой кислоты в дозировке 0,4 мг в сутки показан пациенткам, планирующим беременность, в течение 6 мес. до зачатия и в первом триместре беременности. Прием фолиевой кислоты в дозировке 4 мг показан пациенткам с дефектом нервной трубки плода в анамнезе.

Также существуют другие факторы риска развития дефектов нервной трубки плода. К ним относят семейный анамнез, ожирение, синдром мальабсорбции, полиморфизмы генов фолатного цикла, курение, употребление наркотиков, сахарный диабет (прегестационный), а также иные хронические заболевания. Определение необходимой дозировки фолиевой кислоты у пациенток с указанными факторами риска по-прежнему требует обсуждения и проведения клинических исследований.

Помимо дефектов нервной трубки, прием фолиевой кислоты связан со снижением риска формирования других пороков развития: атрезии пищевода, конотрункальных пороков сердца, волчьей пасти, пороков развития мочевыводящих путей и омфалоцеле, частоты некоторых поведенческих аномалий, в частности гиперактивности. Крайне важным является информирование населения о необходимости планирования беременности.

Ключевые слова: фолиевая кислота, витамин В9, диабет, преэклампсия, беременность, дефекты нервной трубки, пороки развития

Для цитирования: Романов А.Ю., Долгушина Н.В. Фолиевая кислота, прегравидарная подготовка и беременность: современные аспекты. *Медицинский совет*. 2021;(3):50–53. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-50-53.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Folic acid, periconceptional multivitamin supplementation and pregnancy: modern aspects

Andrey Yu. Romanov[✉], ORCID: 0000-0003-1821-8684, romanov1553@yandex.ru

Nataliya V. Dolgushina, ORCID: 0000-0003-1116-138X, n_dolgushina@oparina4.ru

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

Abstract

Folic acid (vitamin B9) is a water-soluble vitamin, essential for the growth and development of the blood and immune systems. Its deficiency is a significant risk factor for fetal neural tube defects. The widespread implementation of drugs and food supplements containing folic acid in preparation for pregnancy and in its first trimester has significantly reduced the incidence of fetal neural tube defects.

According to current recommendations, taking 0.4 mg of folic acid per day is indicated within 6 months before conception and in the first trimester of pregnancy. Taking folic acid at a dosage of 4 mg is indicated for patients with a history of a fetal neural tube defect.

There are also other risk factors for developing fetal neural tube defects. These include family history, obesity, malabsorption syndrome, folate cycle gene polymorphisms, smoking, drug use, diabetes mellitus (pre-gestational), and other chronic diseases. Determination of the required dosage of folic acid in these categories of patients still requires discussion and clinical trials.

Also, folic acid intake is associated with a decreased risk of esophageal atresia, conotruncal heart disease, cleft palate, urinary tract malformations, and omphalocele, reduces the incidence of some behavioral anomalies, in particular, hyperactivity. the need for planning a pregnancy.

Keywords: folic acid, vitamin B9, diabetes, preeclampsia, pregnancy, neural tube defects, malformations

For citation: Romanov A.Yu., Dolgushina N.V. Folic acid, periconceptional multivitamin supplementation and pregnancy: modern aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):50–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-50-53.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фолиевая кислота (витамин B9) – водорастворимый витамин, необходимый для формирования, роста и развития кровеносной и иммунной систем. Фолиевая кислота и ее производные (ди-, три-, полиглутаматы и др.) объединяются общим термином «фолаты». Дефицит поступления фолиевой кислоты у взрослых может приводить к развитию мегалобластной анемии. Избыток фолиевой кислоты (преимущественно вследствие ее избыточного потребления в качестве витаминной добавки), в свою очередь, может привести к снижению активности натуральных киллеров, которые принимают участие в формировании противовирусного и противоопухолевого иммунитета. Прием фолиевой кислоты во время беременности рекомендован всем женщинам с целью снижения рисков формирования дефектов нервной трубки плода.

Дефекты нервной трубки плода – группа инвалидизирующих состояний, которые занимают второе место по распространенности после пороков сердца плода. Дефекты нервной трубки формируются на сроках между 22-м и 26-м днями беременности. Частота распространения варьирует от 0,5 до 2 случаев на 1 000 беременностей в зависимости от географических и этнических различий [1].

Диагностика данного состояния основана на методах сонографической визуализации. Клинические проявления дефектов нервной трубки в первую очередь зависят от степени поражения и локализации дефекта. Учитывая инвалидизирующий характер данного состояния, дефекты нервной трубки могут служить поводом для прерывания беременности по медицинским показаниям. Тем не менее за последние годы большие успехи были достигнуты в области внутриутробных операций по коррекции дефектов нервной трубки плода.

ПРОФИЛАКТИКА ДЕФЕКТОВ НЕРВНОЙ ТРУБКИ ПЛОДА

Широкое внедрение препаратов и пищевых добавок, содержащих фолиевую кислоту, при подготовке к беременности и в первом триместре позволило значительно снизить частоту формирования дефектов нервной трубки плода [2, 3]. Согласно данным R. Obeid et al. (2013), необходимый уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови составляет 16 нмоль/л. Оптимальная дозировка для адекватной профилактики дефектов нервной трубки – 50 нмоль/л [4].

Согласно существующим на сегодняшний день клиническим рекомендациям [5], беременной пациентке рекомендовано назначить пероральный прием фолиевой кислоты на протяжении первых 12 нед. беременности в дозе 0,4 мг в день [6, 7]. У пациенток с дефектом нервной трубки плода в анамнезе такой дозировки недостаточно. Для предотвращения рецидивирования данного состояния рекомендован прием высоких доз фолиевой кислоты – 4 мг, что позволяет снизить риск рецидивирования дефектов нервной трубки с 3,5 до 1% [8].

Несмотря на высокую убедительность доказательных данных о необходимости приема фолиевой кислоты, частота формирования дефектов нервной трубки плода снижается недостаточно. В первую очередь это связано со слабым информированием населения и плохо развитым планированием беременности, что характерно как для отечественного, так и для зарубежного здравоохранения [9].

Помимо дефектов нервной трубки, прием фолиевой кислоты связан со снижением риска формирования других пороков развития: атрезии пищевода, конотрункальных пороков сердца, волчьей пасти, пороков развития мочевыводящих путей и омфалоцеле. Также прием фолиевой кислоты снижает частоту некоторых поведенческих аномалий, в частности гиперактивности [8, 10].

Другим состоянием, в отношении профилактики которого изучается прием препаратов, содержащих фолиевую кислоту, является преэклампсия. Данные, присутствующие в отечественной и зарубежной литературе, достаточно противоречивы. Тем не менее результаты последних представленных метаанализов являются довольно обнадеживающими. Так, согласно данным метаанализа R.E. Bulloch et al., включившем в себя семь обсервационных и одно рандомизированное клиническое исследование, применение фолиевой кислоты позволяет снизить вероятность развития преэклампсии в 1,28 раза (95% ДИ: 1,02–1,59) [11]. Однако авторы делают акцент на том, что доказательность полученных данных достаточно низкая из-за высокой гетерогенности привлеченных исследований. Включенные обсервационные исследования были неоднородными по дизайну и различались по количеству женщин, принимавших и не принимавших добавки фолиевой кислоты. Во многих исследованиях не были в полной мере указаны сроки приема, их кратность, не был проведен анализ, учитывающий прием поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту. Кроме того, в исследовании не было разграничения на раннюю и позднюю формы преэклампсии, а также не был проведен анализ факторов риска развития гипертензивных осложнений беременности [11].

Большой интерес представляет метаанализ C. Liu et al. [12]. В исследование были включены более 300 000 пациенток, обследованных в рамках 13 когортных исследований и одного рандомизированного клинического исследования. Авторами не было выявлено связи между приемом фолиевой кислоты и риском гестационной артериальной гипертензии (OR = 1,19, 95% ДИ: 0,92–1,54). При этом прием фолиевой кислоты во время беременности приводил к снижению риска развития преэклампсии в 1,45 раза (OR = 0,69, 95% ДИ: 0,58–0,83). Наибольший интерес в данном случае представляет проведенный анализ подгрупп, результаты которого показали, что прием только фолиевой кислоты не приводит к снижению риска развития преэклампсии (OR = 0,97, 95% ДИ: 0,80–1,17), тогда как прием поливитаминовых комплексов, содержащих фолиевую кислоту, приводит к снижению такой частоты в 1,43 раза (OR = 0,70, 95% ДИ: 0,53–0,93). Таким образом, авторы делают вывод, что прием

поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, во время беременности может быть рассмотрен как одна из стратегий предотвращения развития преэклампсии [12]. Тем не менее стоит помнить, что прием поливитаминных комплексов показан только пациенткам высокого риска гиповитаминоза (женщины низкого социально-экономического класса, с неправильным образом жизни, недостатком питания, с особенностью диеты (вегетарианки)), поскольку у пациенток низкого риска он не приводит к снижению вероятности каких-либо перинатальных осложнений [5, 13].

КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ

Назначение любого лекарственного препарата или биологически активной добавки должно быть обусловлено соотношением пользы с возможными рисками, связанными с его применением. Избыточное потребление фолиевой кислоты также может быть связано с обострением симптомов дефицита B12. Поэтому ряд авторов рекомендует прием фолиевой кислоты в виде витаминных добавок, содержащих в своем составе витамин B12 [4, 14]. Также были высказаны предположения о негативном влиянии потребления фолиевой кислоты в отношении развития колоректального рака и рака груди, однако они не получили доказательного подтверждения [8]. В единичных исследованиях описан повышенный риск респираторных заболеваний у детей, чьи мате-

ри принимали высокие дозировки фолиевой кислоты (5 мг), однако полученные результаты требуют подтверждения в других исследованиях [8, 14].

Помимо анамнеза пациентки существуют другие факторы риска развития дефектов нервной трубки плода. К ним относят семейный анамнез, ожирение, синдром мальабсорбции, полиморфизмы генов фолатного цикла, курение, употребление наркотиков, сахарный диабет (прегестационный), а также другие хронические заболевания [15, 16]. Необходимые дозировки фолиевой кислоты у пациенток с указанными рисками до сих пор остаются предметом научных дебатов [17–19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прием фолиевой кислоты в дозировке 0,4 мг/сут показан пациенткам, планирующим беременность, в течение 6 мес. до зачатия и в первом триместре беременности. Прием фолиевой кислоты в дозировке 4 мг показан пациенткам с дефектом нервной трубки плода в анамнезе. Для женщин с повышенным риском дефицита фолиевой кислоты и развития дефектов нервной трубки плода дозировка подбирается индивидуально, поскольку убедительные доказательные данные по этому поводу на сегодняшний день отсутствуют. 

Поступила / Received 16.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2021
Принята в печать / Accepted 18.02.2021

Список литературы

- Copp A.J., Stanier P., Greene N.D. Neural Tube Defects: Recent Advances, Unsolved Questions, and Controversies. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):799–810. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70110-8.
- Громова О.А., Лиманова О.А., Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. Дозирование фолиевой кислоты до, во время и после беременности: все точки над «i». *Акушерство и гинекология.* 2014;(6):88–95. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Dozirovanie-folievoy-kisloty-do-vo-vremya-i-posle-beremennosti-vse-tochki-nad-i.html>.
- Воеводина С.М., Шеманаева Т.В. Профилактика пороков развития. *Медицинский совет.* 2016;(2):26–31. doi: 10.21518/2079-701X-2016-2-26-31.
- Obeid R., Holzgreve W., Pietrzik K. Is 5-Methyltetrahydrofolate an Alternative to Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects? *J Perinat Med.* 2013;41(5):469–483. doi: 10.1515/jpm-2012-0256.
- Долгушина Н.В., Аотымук Н.В., Белокреницкая Т.Е., Романов А.Ю., Волочаева М.В., Филиппов О.С., Адамян Л.В. *Нормальная беременность: клинические рекомендации.* М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 80 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/805.html>.
- Li Z., Gindler J., Wang H., Berry R.J., Li S., Correa A. et al. Folic Acid Supplements during Early Pregnancy and Likelihood of Multiple Births: A Population-Based Cohort Study. *Lancet.* 2003;361(9355):380–384. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12390-2.
- De-Régil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C., Rayco-Solon P. Effects and Safety of Periconceptional Oral Folate Supplementation for Preventing Birth Defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
- Valentin M., Coste Mazeau P., Zerah M., Ceccaldi P.F., Benachi A., Lutton D. Acid Folic and Pregnancy: A Mandatory Supplementation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(2):91–94. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.001.
- Lutton D., Forestier A., Courau S., Ceccaldi P.F. Preconception Care in France. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(2):144–145. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.019.
- Obeid R., Oexle K., Rißmann A., Pietrzik K., Koletzko B. Folate Status and Health: Challenges and Opportunities. *J Perinat Med.* 2016;44(3):261–268. doi: 10.1515/jpm-2014-0346.
- Bullock R.E., Lovell A.L., Jordan V.M.B., McCowan L.M.E., Thompson J.M.D., Wall C.R. Maternal Folic Acid Supplementation for the Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(4):346–357. doi: 10.1111/ppe.12476.
- Liu C., Liu C., Wang Q., Zhang Z. Supplementation of Folic Acid in Pregnancy and the Risk of Preeclampsia and Gestational Hypertension: A Meta-Analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):697–704. doi: 10.1007/s00404-018-4823-4.
- Wolf H.T., Hegaard H.K., Huusom L.D., Pinborg A.B. Multivitamin Use and Adverse Birth Outcomes in High-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(4):404.e1–404.e30. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.029.
- Wilson R.D., Audibert F., Brock J.A., Carroll J., Cartier L., Gagnon A. et al. Pre-Conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(6):534–552. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30230-9.
- Liu S., Evans J., MacFarlane A.J., Ananth C.V., Little J., Kramer M.S., Joseph K.S. Association of Maternal Risk Factors with the Recent Rise of Neural Tube Defects in Canada. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(2):145–153. doi: 10.1111/ppe.12543.
- Parker S.E., Yazdy M.M., Tinker S.C., Mitchell A.A., Werler M.M. The Impact of folic Acid Intake on the Association among Diabetes Mellitus, Obesity, and Spina Bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):239.e1–239.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.047.
- Petersen J.M., Parker S.E., Benedum C.M., Mitchell A.A., Tinker S.C., Werler M.M. Periconceptional Folic Acid and Risk for Neural Tube Defects among Higher Risk Pregnancies. *Birth Defects Res.* 2019;111(19):1501–1512. doi: 10.1002/bdr2.1579.
- Chitayat D., Matsui D., Amitai Y., Kennedy D., Vohra S., Rieder M., Koren G. Folic Acid Supplementation for Pregnant Women and Those Planning Pregnancy: 2015 Update. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(2):170–175. doi: 10.1002/jcph.616.
- Макарова Е.Л., Олина А.А., Терехина Н.А. Роль комплексной программы прегравидарной подготовки женщин с ожирением в профилактике гестационных осложнений. *Акушерство и гинекология.* 2020;(4):182–188. doi: 10.18565/aig.2020.4.182-188.

References

- Copp A.J., Stanier P., Greene N.D. Neural Tube Defects: Recent Advances, Unsolved Questions, and Controversies. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):799–810. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70110-8.
- Gromova O.A., Limanova O.A., Kerimkulova N.V., Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Dosing of Folic Acid Before, During and After Pregnancy: All Dots Above the i. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2014;(6):88–95. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Dozirovanie-folievoy-kisloty-do-vo-vremya-i-posle-beremennosti-vse-tochki-nad-i.html>.
- Voevodin S.M., Shemanaeva T.V. Preventing Malformations. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(2):26–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-2-26-31.
- Obeid R., Holzgreve W., Pietrzik K. Is 5-Methyltetrahydrofolate an Alternative to Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects? *J Perinat Med.* 2013;41(5):469–483. doi: 10.1515/jpm-2012-0256.
- Dolgushina N.V., Aotymuk N.V., Belokrenitskaya T.E., Romanov A.Yu., Volochaeva M.V., Filippov O.S., Adamyan L.V. *Normal Pregnancy: Clinical Guidelines.* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/805.html>.
- Li Z., Gindler J., Wang H., Berry R.J., Li S., Correa A. et al. Folic Acid Supplements during Early Pregnancy and Likelihood of Multiple Births: A Population-Based Cohort Study. *Lancet.* 2003;361(9355):380–384. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12390-2.
- De-Régil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C., Rayco-Solon P. Effects and Safety of Periconceptional Oral Folate Supplementation for Preventing Birth Defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
- Valentin M., Coste Mazeau P., Zerah M., Ceccaldi P.F., Benachi A., Luton D. Acid Folic and Pregnancy: A Mandatory Supplementation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(2):91–94. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.001.
- Luton D., Forestier A., Courau S., Ceccaldi P.F. Preconception Care in France. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(2):144–145. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.019.
- Obeid R., Oexle K., Rißmann A., Pietrzik K., Koletzko B. Folate Status and Health: Challenges and Opportunities. *J Perinat Med.* 2016;44(3):261–268. doi: 10.1515/jpm-2014-0346.
- Bullock R.E., Lovell A.L., Jordan V.M.B., McCowan L.M.E., Thompson J.M.D., Wall C.R. Maternal Folic Acid Supplementation for the Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(4):346–357. doi: 10.1111/ppe.12476.
- Liu C., Liu C., Wang Q., Zhang Z. Supplementation of Folic Acid in Pregnancy and the Risk of Preeclampsia and Gestational Hypertension: A Meta-Analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):697–704. doi: 10.1007/s00404-018-4823-4.
- Wolf H.T., Hegaard H.K., Huusom L.D., Pinborg A.B. Multivitamin Use and Adverse Birth Outcomes in High-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(4):404.e1-404.e30. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.029.
- Wilson R.D., Audibert F., Brock J.A., Carroll J., Cartier L., Gagnon A. et al. Pre-Conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(6):534–552. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30230-9.
- Liu S., Evans J., MacFarlane A.J., Ananth C.V., Little J., Kramer M.S., Joseph K.S. Association of Maternal Risk Factors with the Recent Rise of Neural Tube Defects in Canada. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(2):145–153. doi: 10.1111/ppe.12543.
- Parker S.E., Yazdy M.M., Tinker S.C., Mitchell A.A., Werler M.M. The Impact of folic Acid Intake on the Association among Diabetes Mellitus, Obesity, and Spina Bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):239.e1-239.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.047.
- Petersen J.M., Parker S.E., Benedum C.M., Mitchell A.A., Tinker S.C., Werler M.M. Periconceptional Folic Acid and Risk for Neural Tube Defects among Higher Risk Pregnancies. *Birth Defects Res.* 2019;111(19):1501–1512. doi: 10.1002/bdr2.1579.
- Chitayat D., Matsui D., Amitai Y., Kennedy D., Vohra S., Rieder M., Koren G. Folic Acid Supplementation for Pregnant Women and Those Planning Pregnancy: 2015 Update. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(2):170–175. doi: 10.1002/jcph.616.
- Makarova E.L., Olina A.A., Terekhina N.A. The Role of a Comprehensive Program of Pregavid Training for Obese Women in the Prevention of Gestational Complications. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(4):182–188. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.4.182-188.

Вклад авторов

Концепция статьи – Долгушина Н.В., Романов А.Ю.
 Написание текста – Романов А.Ю., Долгушина Н.В.
 Обзор литературы – Романов А.Ю.
 Перевод на английский язык – Романов А.Ю.
 Анализ материала – Долгушина Н.В., Романов А.Ю.
 Статистическая обработка – Романов А.Ю., Долгушина Н.В.

Contribution of authors

Concept of the article – Nataliya V. Dolgushina, Andrey Yu. Romanov
 Text development – Andrey Yu. Romanov, Nataliya V. Dolgushina
 Literature review – Andrey Yu. Romanov
 Translation into English – Andrey Yu. Romanov
 Material analysis – Nataliya V. Dolgushina, Andrey Yu. Romanov
 Statistical processing – Andrey Yu. Romanov, Nataliya V. Dolgushina

Информация об авторах:

Романов Андрей Юрьевич, аспирант, научный сотрудник отдела наукометрии департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; romanov1553@yandex.ru

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор, заместитель директора – руководитель департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; n_dolgushina@oparina4.ru

Information about the authors:

Andrey Yu. Romanov, Postgraduate Student, researcher of R&D Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; romanov1553@yandex.ru

Nataliya V. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of R&D Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_dolgushina@oparina4.ru

Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации

И.С. Липатов¹, ORCID: 0000-0001-7277-7431, i.lipatoff2012@yandex.ru

Ю.В. Тезиков¹, ORCID: 0000-0002-8946-501X, yra.75@inbox.ru

М.С. Амосов¹, ORCID: 0000-0002-7487-3280, jyckee@mail.ru

Э.М. Зуморина², ORCID: 0000-0002-0140-5566, ellina.zumorina@yandex.ru

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89

² Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159

Резюме

В статье представлены данные о клинико-патогенетических вариантах задержки роста плода (ЗРП). ЗРП относится к типичным клиническим проявлениям больших акушерских синдромов, ассоциирована с высокой перинатальной заболеваемостью и оказывает значимое влияние на качество и продолжительность жизни человека. Сделан акцент на различиях патогенеза, особенностях прогнозирования, диагностики, акушерской тактики и оценке перинатальных исходов при раннем и позднем фенотипе ЗРП. В обзор включены материалы отечественной и зарубежной научной литературы, найденной в eLibrary и PubMed по данной теме, опубликованной за последние 10 лет. Обсуждается роль становления эмбрио(фето)плацентарной системы под влиянием действующих периконцепционных факторов риска в реализации различных фенотипов ЗРП. Анализ литературы показывает, что генетически, эпигенетически детерминированный потенциал роста плода в ходе беременности меняется в зависимости от материнских, плацентарных и плодовых факторов, которые в итоге и определяют конечные массовые показатели новорожденного. В дискуссионном плане рассмотрены вопросы информативности клинических и лабораторно-инструментальных предикторов, диагностических критериев, выбора рациональной акушерской тактики при ЗРП различных сроков манифестации. Представлены убедительные данные по перинатальным и отдаленным последствиям внутриутробной задержки роста. Патогенетический вариант ЗРП определяет особенности функционирования иммунной системы, оказывает существенное влияние на программирование метаболических и эндокринных процессов, формирование структур головного мозга плода. Выделение беременных группы риска по развитию ЗРП различных сроков манифестации, своевременная диагностика, выбор срока и метода родоразрешения должны соответствовать основным направлениям «4П-модели» современной медицины и представлять собой целостную предиктивную, превентивную и персонифицированную систему обследования и наблюдения, основанную на данных доказательной медицины и требованиях практического акушерства и перинатологии.

Ключевые слова: задержка роста плода, ранний и поздний фенотипы, прогнозирование, пренатальная диагностика, акушерская тактика, перинатальные исходы

Для цитирования: Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Амосов М.С., Зуморина Э.М. Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации. *Медицинский совет*. 2021;(3):54–65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and pathogenetic variants of fetal growth restriction with different periods of manifestation

Igor S. Lipatov¹, ORCID: 0000-0001-7277-7431, i.lipatoff2012@yandex.ru

Yuri V. Tezikov¹, ORCID: 0000-0002-8946-501X, yra.75@inbox.ru

Mikhail S. Amosov¹, ORCID: 0000-0002-7487-3280, jyckee@mail.ru

Ellina M. Zumorina², ORCID: 0000-0002-0140-5566, ellina.zumorina@yandex.ru

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia

Abstract

The article presents data on the clinical and pathogenetic variants of fetal growth restriction (FGR). FGR is one of the typical clinical manifestations of large obstetric syndromes, is associated with a high perinatal morbidity and has a significant impact on the quality and duration of human life. The emphasis is made on the differences in pathogenesis, the features of prediction, diagnosis, obstetric management and the assessment of perinatal outcomes in the early and late phenotype of the FGR. The review includes materials from domestic and foreign scientific literature that found in eLibrary and PubMed on this topic and published for the last 10 years. This article discusses the role of the formation of the embryo(feto)placental system under the influence of existing periconceptional risk factors in the implementation of various phenotypes of FGR. An analysis of the literature shows that the fetal growth potential, which genetically and epigenetically determined, changes during pregnancy

depending on maternal, placental and fetal factors, which ultimately determine the final weight-growth parameters of the newborn. The issues of informativeness of clinical, laboratory and instrumental predictors, diagnostic criteria, the choice of rational obstetric management in case of FGR of various periods of manifestation are discussed in this article. Convincing data on the perinatal and long-term consequences of intrauterine growth restriction are presented. The pathogenetic variant of FGR determines the features of the functioning of the immune system, has a significant impact on the programming of metabolic and endocrine processes, the formation of fetal brain structures. Identification of pregnant women at risk for the development of FGR of various periods of manifestation, timely diagnosis, selection of the timing and method of delivery should correspond to the main directions of the "4P-model" of modern medicine and represent an integral predictive, preventive and personalized system of examination and observation based on evidence-based medicine data and the requirements of practical obstetrics and perinatology.

Keywords: fetal growth restriction, early and late phenotypes, prediction, prenatal diagnosis, obstetric management, perinatal outcomes

For citation: Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Amosov M.S., Zumorina E.M. Clinical and pathogenetic variants of fetal growth restriction with different periods of manifestation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):54–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65.

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

ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) относится к типичным клиническим проявлениям больших акушерских синдромов, являясь ответственной за высокую степень перинатальной заболеваемости и смертности, достоверным индикатором стратификации беременных по группам риска, что определяет чрезвычайную актуальность данной проблемы для акушерства и перинатологии [1–3]. Изменение фетального программирования направленности иммунометаболических процессов, уровня воспалительного реагирования на фоне несвоевременно активирующей/блокирующей генетические и эпигенетические механизмы гипоксии, является причиной нарушения формирования здоровья в постнатальном периоде жизни, витальной сердечно-сосудистой и нейроэндокринной патологии в молодом и среднем возрастах [2].

Перинатальная заболеваемость детей, родившихся с ЗРП, составляет от 47 до 70%, при этом показатель перинатальной смертности выше в 5–10 раз по сравнению со здоровыми в общей популяции. Согласно данным ВОЗ, ежегодно от 14 до 30 млн детей рождаются с массой тела менее 2500 г, при этом частота ЗРП варьирует в зависимости от региона, социальных условий, этнической принадлежности и увеличивается с уменьшением гестационного возраста. По данным ВОЗ, число новорожденных с задержкой роста колеблется от 6,5% в развитых странах Европы до 31,1% в Центральной Азии, однако нельзя считать эти показатели реальными, т. к. во многих странах с низким уровнем социально-экономического развития нет достоверной статистики в связи с низкой обращаемостью за медицинской помощью. В России показатели варьируют в широких пределах – от 3 до 17%, при этом в среднем на 1000 новорожденных, которые родились с массой более 2500 г, приходится 68 детей с задержкой внутриутробного роста [2, 3].

Основываясь на данных отечественной и зарубежной литературы, можно констатировать, что ЗРП – это патологическое состояние, при котором плод не достигает генетически детерминированного потенциала антропометрической или предполагаемой массы тела и размеров,

соответствующих гестационному возрасту, являясь дизонтогенетическим антенатальным процессом, как правило, сопровождается полисистемной и/или полиорганной дисфункцией и недостаточностью [4].

В современной литературе встречается множество терминов: «задержка внутриутробного развития (или роста) плода», «синдром задержки роста плода», «ретардация плода», «внутриутробная гипотрофия», «синдром задержки внутриутробного развития плода». В России первоначально получило распространение определение «задержка внутриутробного развития плода». Более корректным является термин «задержка внутриутробного роста плода» или, если быть стилистически точным, «задержка роста плода», т. к. о развитии плода (в т. ч. психомоторном) нельзя судить только на основании оценки массы и роста. В иностранной литературе часто можно встретить такое понятие, как *small for gestationage* (SGA), – плод с массой тела менее 10-го перцентиля для данного гестационного срока. При этом отмечается, что такие понятия, как «*small for gestationage*» и «плод с гипотрофией», не могут считаться синонимами, необходимо учитывать индивидуальные особенности развития плода, т. к. он может быть абсолютно здоровым с малой массой тела при рождении [3, 4]. ЗРП занимает лидирующую позицию среди клинических проявлений ПН, составляя в сочетании с хронической гипоксией единый клинко-патогенетический вариант. Плацента опосредованно является основным регулятором роста плода, вырабатывая инсулиноподобные факторы роста и глюкокортикоиды, при этом роль триггера для поступления энергопластических материалов выполняет плод [5].

Существует множество различных классификаций ЗРП как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Основываясь на основных антропометрических показателях плода, соответствующих определенному сроку гестации, выделяют три формы ЗРП: асимметричная, симметричная и смешанная [4, 5]. На асимметричный (тип I), или гипотрофический вариант, приходится 70–80% случаев ЗРП. Наиболее часто данная форма проявляется в III триместре, являясь крайней степенью плацентарных нарушений. Данный вариант в зарубежной литературе

связывают с феноменом «экономичного мозга» (brain-sparing), т. к. масса тела уменьшена непропорционально по отношению к длине тела и окружности головы. Симметричная форма (тип II), или гипопластический вариант, составляя 20–30% от общего числа случаев ЗРП, развивается вследствие патологических изменений в фазу клеточной гиперплазии в первой половине беременности, в результате которых происходит абсолютное уменьшение количества клеток, ведущее к изменению всех фетометрических параметров. Смешанная форма (тип III), или диспластический вариант ЗРП, имеет клинические проявления как симметричной, так и асимметричной формы. Основываясь на данных представленной классификации, можно выделить два клинко-патогенетических варианта формирования фенотипов ЗРП: ранний и поздний. Ряд авторов считает границей между ранней и поздней формой ЗРП 20 нед. гестации, однако большинство отечественных и зарубежных акушеров-гинекологов считают условной границей манифестации раннего и позднего фенотипа ЗРП гестационный срок 32 нед. [6, с. 56–58]. Результаты анализа литературных данных свидетельствуют о том, что ЗРП является неоднородной клинической категорией.

РАЗЛИЧИЯ ПАТОГЕНЕЗА РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ФЕНОТИПОВ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Ранний и поздний фенотипы ЗРП имеют отличия в патогенетических механизмах развития, к которым относятся перфузионно-диффузионная недостаточность плаценты, проявляющаяся снижением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков, метаболические нарушения, изменения синтетической функции и состояния клеточных мембран плаценты. Пусковым механизмом развития раннего фенотипа ЗРП является эмбрио(фето)плацентарная дисфункция вследствие неполноценной гестационной трансформации спиральных артерий. Недостаточность интра- и экстравазальной инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта с последующей редукцией маточно-плацентарного кровотока через гипоксический фактор ведет к нарушению ангиогенеза ранней плаценты и дисфункции эндотелия плацентарных сосудов [7, 8]. Анализ биохимических и плацентарных детерминант при дефектной инвазии трофобласта позволил выделить характерные для ранней формы ЗРП показатели: повышение соотношения ингибитора плазминогена первого типа ко второму (PAI-1/PAI-2) в качестве маркера дисфункции трофобласта, более высокую концентрацию в плаценте 8-изо-простагландина F2 α – маркера оксидативного стресса, повышенный уровень в крови ретинол-связывающего протеина-4 – адипокина, вовлеченного в патогенез инсулиновой резистентности и воспаления [9]. Ранний фенотип ЗРП также характеризуется изменением содержания и соотношения в плазме крови плацентарных белков, проангиогенных и антиангиогенных факторов: определяется высокая концентрация растворимой формы рецептора VEGF первого типа (sVEGFR-1, sFlt-1), повышение индекса соотношения sFlt-1/PlGF

и показателя PP13 – белка, продуцируемого в основном синцитиотрофобластом, снижение плацентарного фактора роста (PlGF) [7].

Учитывая тот факт, что формирование плаценты – инвазивный процесс, матриксные металлопротеиназы (MMP) играют существенную роль в генезе развития раннего фенотипа ЗРП. Особое значение уделяется MMP 2-го и 9-го типов, по данным С. Qiao, при физиологически протекающей беременности экспрессия MMP-2 и MMP-9 повышается в течение первого триместра и в последующие триместры постепенно снижается, недостаточная экспрессия MMP-2 и MMP-9 в трофобласте на ранних сроках беременности может свидетельствовать о предпосылках к развитию раннего фенотипа ЗРП [10].

Несомненно, в формировании данной формы ЗРП ключевую роль играет нарушение баланса запрограммированной клеточной гибели и клеточной пролиферации, что определяет структурно-функциональное состояние органов и систем раннего плода [8, 11].

В генезе раннего фенотипа ЗРП особая роль отводится инфекции. Инфекционные агенты, помимо прямого эмбриотоксического влияния, приводят к активации каскада цитокиновых взаимодействий, эндотелиопатии, морфо-функциональной перестройке рецепторного аппарата репродуктивной системы (снижение рецепторов к эстрогенам и прогестерону, нарушение соотношения рецепторов Toll-семейства, реагирующих с паттернами микроорганизмов), нарушению функциональной состоятельности эндометрия (снижение выработки гликоделина, уровня мРНК трансмембранного эпителиального муцина (Muc1), лейкоингибирующего фактора (LIF/LIFR), дисбаланс проапоптотических (Bax, Fas/FasL) и антиапоптотических факторов (Bcl-2) и др.), что ослабляет цитотрофобластическую инвазию, ведет к повреждению плацентарных мембран. Схожие изменения наблюдаются при гормональных нарушениях в репродуктивной системе, в частности в недостаточности лютеиновой фазы [6, 12].

Девиации генных сетей и эпигенетическая дисрегуляция в патогенезе ранней формы ЗРП занимают одну из ведущих позиций [13]. Так как патологические изменения в плаценте развиваются раньше, чем нарушается рост и развитие плода, возможно исследование полиморфизма генов PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors – рецепторы активации и пролиферации пероксисом), играющих важную роль в регуляции адипогенеза, баланса внутриклеточной энергии, метаболизма липидов и гомеостаза глюкозы как возможных генетических предикторов измененного энергопластического обеспечения плода при беременности, осложненной ЗРП [10, 12]. При ЗРП неоднократно доказана метаанализами и исследованиями не только отечественных, но и зарубежных авторов роль наследственных материнских и фетальных тромбофилий (мутации MTHFR – ген ферментов метаболизма фолатов, фибриногена (FII), протромбина (FII), коагуляционного фактора Leiden (FV – проакселерина) – Лейденская мутация, проконвертина (FVII), ингибитора

активатора плазминогена (PAI); дефицит антитромбина III, протеина S, устойчивость к физиологическому коагуляционному протеину C и др.). Наиболее выраженные нарушения эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий с формированием протромботического состояния отмечаются при мультифакторном генезе и полиморфизме генетических форм тромбофилий как у матери, так и у плода. Данная патология достоверно чаще приводит к плацента-ассоциированным акушерским осложнениям. У 78% женщин с ранним фенотипом ЗРП выявляются патологические изменения гемостазиограммы [14]. Вклад в развитие ранней ЗРП вносят полиморфизмы генов, регулирующих состояние сосудистого тонуса (NO-синтазы, кодирующих усиленный синтез ангиотензиногена и нарушения трансформации внутриклеточных сигналов – NOS3 (-786) C, NOS3 894G/T, AGTR2 1675 G/A, AGT 704C, GYP11B2 (-344) T и др.) [15, 16].

Основным патогенетическим звеном развития позднего фенотипа ЗРП является вторичная ПН, приводящая на стадии дисфункции плаценты к развитию субклинического уровня хронической гипоксии плода с дальнейшей задержкой его роста, однако в большинстве наблюдений клинические признаки поздней ЗРП не проявляются, если нет соматической и/или нейроэндокринной патологии, острых или обострений хронических инфекционных заболеваний, преэклампсии [15]. Нейроэндокринная и метаболическая перестройка в организме женщины при физиологически протекающей беременности напоминает функциональную стадию метаболического синдрома и проявляется прежде всего инсулинорезистентностью. Если в первой половине беременности данное состояние компенсируется за счет активно протекающих анаболических процессов, то начиная с III триместра осложненной ПН беременности происходит срыв компенсации со снижением уровней инсулина и инсулиноподобных факторов роста, прогестерона, эстрогенов, плацентарного лактогена, оказывающих значительное влияние на антенатальный рост и развитие плода [16]. На фоне изменения содержания трофоадаптивных гормонов в фетоплацентарном комплексе происходит снижение выработки энергетических субстратов и синтеза белка, это приводит к замедлению прироста массы плода [3, 6, 17]. Необходимо учитывать, что в плаценте инсулинорезистентность выше, чем у плода, т. к. ангиогенез в плаценте контролируется плацентарным соматомаммоторпином, который повышает инсулинорезистентность, в связи с этим в плаценте происходит снижение анаболического действия инсулина и продукции энергии [9, 18]. При прогрессировании гемодинамических расстройств, характерных для ПН, в организме плода происходит централизация кровообращения в ответ на развивающуюся гипоксию как один из основных компенсаторных механизмов, возникающий «brain sparing effect» становится основой развития позднего фенотипа ЗРП [19].

Следовательно, принципиальным различием в патогенезе ЗРП различных сроков манифестации является нарушение становления эмбрио(фето)плацентарной системы под влиянием периконцепционных действующих

факторов риска, способствующих отклонению физиологического процесса ремоделирования маточных артерий с последующим изменением плацентарного ангиогенеза, запрограммированной клеточной гибели, развитием эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, оксидативного стресса, провоспалительного состояния – при раннем фенотипе, и альтерация нормально сформированной плаценты с нарастанием нарушений плодовой гемодинамики – при позднем фенотипе ЗРП.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ФЕНОТИПОВ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Генетически, эпигенетически детерминированный потенциал роста плода в ходе беременности меняется в зависимости от материнских, плацентарных и плодовых факторов, которые в итоге и определяют конечные массоростовые показатели новорожденного. Закономерная вариабельность частоты реализации ЗРП диктует необходимость расширения научно обоснованной методологической базы, позволяющей своевременно прогнозировать нарушения в функциональной системе «мать – плацента – плод», предпринимать превентивные меры. При формировании группы высокого риска большинство авторов на основе результатов научного анализа рекомендуют учитывать клинико-анамнестические данные развития раннего фенотипа ЗРП, к которым относятся акушерско-гинекологические, экстрагенитальные, социальные материнские факторы риска [20]. По данным Росстата за 2018 г., прослеживается тенденция к увеличению частоты рано диагностируемой ЗРП, что связано со снижением общего уровня здоровья населения России, социальными факторами, также необходимо выделить активное внедрение вспомогательных репродуктивных технологий, повышающих риск развития данной патологии, в частности, при донации половых клеток, после гиперстимуляции яичников [6, 21].

В последние годы в ходе мультицентровых исследований выделяется отчетливая связь между социально-экономическим положением женщины, низким уровнем медицинской помощи и ранними преждевременными родами с морфофункциональными характеристиками, не соответствующими гестационному возрасту [11, 20]. Доказано, что частота ЗРП у матерей, употребляющих курение табака, в 3,6 раза выше по сравнению с некурящими женщинами. При этом отказ от этой привычки до 16-й нед. беременности приведет к рождению плода с массой, соответствующей массе плода, родившейся у некурящей женщины [22]. В последние годы проводится множество исследований, обосновывающих роль «опасного» отца в развитии раннего фенотипа ЗРП. Полученные клинические, иммуноморфологические, биохимические данные связывают этот феномен с механизмами иммунологической нетолерантности матери к антигенным детерминантам плода [20, 21]. Так, в Кохрановском аналитическом обзоре D. Dexter, L. Hayes о данной гипотезе говорится, что риск развития раннего фенотипа ЗРП возрастает в следующих ситуациях: смена партнера непосредствен-

но перед наступлением настоящей беременности, короткий интервал между первым половым контактом и наступлением беременности (отсутствие экспозиции со спермой партнера), инсеминация, ЭКО донорской спермой (плод полуаллогенный) или донация яйцеклетки (плод полностью аллогенный для матери), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов [23]. К плодовым факторам риска развития ЗРП также относятся анеуплоидии (трисомии 13, 18 и 21), врожденные пороки развития плода, трансплацентарные инфекции (краснуха, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, часто рецидивирующий герпес I и II типов и др.) и многоплодие [17, 24].

Лабораторно-инструментальные возможности предикции раннего фенотипа ЗРП включают ряд биохимических и функциональных тестов, показавших высокую информативность в рандомизированных исследованиях. Согласно последним исследованиям, развитие ранней ЗРП сопровождается выраженным антиангиогенным состоянием, при этом до клинических проявлений ЗРП в крови беременных регистрируется достоверное повышение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt, чувствительность 30–55%, специфичность 75–90%) и растворимой формы эндоглина (sEng, чувствительность 53–65%, специфичность 80–90%), достоверное снижение плацентарного фактора роста (PIGF, чувствительность 65%, специфичность 90%) [9, 18]. sFlt является антагонистом плацентарного (PLGF) и сосудистого эндотелиального (VEGF) факторов роста, связывая их в циркулирующей крови, растворимая тирозинкиназа блокирует их взаимодействие с рецепторами. sFlt секретируется прежде всего синцитиотрофобластом в материнский кровоток, что приводит к вазоконстрикции и развитию дисфункции эндотелия. Множество исследований подтвердили, что повышение уровня этого фактора в кровотоке матери предшествует клиническим проявлениям и коррелирует с развитием ЗРП. Хорошо зарекомендовал себя предикторный ангиогенный индекс sFlt-1/PIGF с прогностической значимостью 88/10% [25]. Одним из способов раннего прогнозирования ЗРП является определение в 6–12 нед. гестации в периферической венозной крови беременной женщины васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), при его уровне менее 20 нг/мл значительно повышается риск развития раннего фенотипа ЗРП. Дефицит VEGF может быть обусловлен несколькими причинами: избытком sFlt, полиморфизмом генов или анти-VEGF-антителами [15, 24]. Были разработаны математические модели прогнозирования ранней формы ЗРП, включающие молекулярно-генетические показатели, в частности полиморфизм генов VEGFA: -634 G > C и VEGFA: 936 C>, а также генетических полиморфизмов 20210G/A FII, 10976G/A FVII, -455 G/A FI, 1691G/A FV. При наличии клинико-анамнестических факторов риска в сочетании с полиморфизмом генов CYP1A1*2A (T3801C, rs4646903) T/C, CYP1A2*1F (C163A, rs762551) C/A, CYP19A1 (C40824T, rs2470152) C/T и T/T вероятность развития раннего фенотипа ЗРП составляет 64,7% [16]. Повсеместное внедрение пренатального скрининга I триместра играет существенную роль в прогнозировании ранней ЗРП. Снижение уровня PAPP-A в I триме-

стре связывают с повышенным риском развития ранней ЗРП (чувствительность 20–50%, специфичность до 80%). Максимально выраженное снижение PAPP-A отмечено при трисомиях 13, 18 и 21 и в меньшей степени при анеуплоидиях по половым хромосомам и трисомии 22 [17, 25]. Прогностическая ценность определения PAPP-A в сочетании с определением предикторного индекса (PI) в маточных артериях составляет 60–70% [26]. Изолированная чувствительность повышения PI маточных артерий в конце I триместра для прогнозирования ЗРП варьирует от 51 до 81%, достигая максимума в группах беременных с ОАА [24]. Повышение PI артерии пуповины вследствие патологических изменений в спиральных артериях также является неблагоприятным прогностическим маркером развития ЗРП, при этом если сохраняются высокорезистентные кривые скоростей кровотока с дикротической выемкой к 24-й нед. беременности, реализацию ЗРП можно ожидать в 25% случаев [27].

Прогностическими клинико-анамнестическими критериями развития позднего патогенетического варианта ЗРП являются обострения хронических инфекций, острые респираторные инфекции, метаболический синдром и осложнения беременности. Одной из наиболее частых причин развития позднего фенотипа ЗРП является железодефицитная анемия, которая приводит к биохимическим, ферментативным и морфологическим изменениям в плаценте, в результате чего развивается вторичная ПН, ведущая к гипоксии и, как следствие, к развитию поздней формы ЗРП. Уже на ранних стадиях ПН происходит вазодилатация сосудов головного мозга, что является доплерометрическим прогностическим маркером развития поздней ЗРП [28]. Хорошо изученными доплерометрическими прогностическими критериями являются: PI средней мозговой артерии (СМА) и цереброплацентарное отношение (ЦПО). Следует учитывать, что ЦПО, измерение церебральной централизации фетального кровотока имеют преимущества перед оценкой показателей СМА в прогнозировании позднего фенотипа ЗРП. Значение ЦПО < 1 mg/dl используется для прогнозирования церебральной вазодилатации. PI СМА < 5% считается маркером вазодилатации головного мозга и имеет большую прогностическую ценность на сроке гестации более 35 нед. [23, 29].

Ряд авторов, анализируя показатели врожденного и адаптивного иммунитета беременных с вторичной ПН, отмечают увеличение экспрессии Fas-рецептора на Т-хелперах и цитотоксических Т-лимфоцитах в 1,6 и 6,3 раза соответственно, а также снижение абсолютного содержания клеток CD3+CD4+ и CD3+CD8+, повышение содержания клеток CD3+CD95, снижение уровня трофобластического β-гликопротеина 1 по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Как полагают авторы, данные показатели могут служить ранними лабораторными предикторами позднего фенотипа ЗРП [30]. Прогностической значимостью обладает определение уровня эндоглина, играющего важную роль в ангиогенезе, поддержании тонуса сосудов с помощью эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Механизм действия эндоглина включает ингибирование сигнализа-

ции трансформирующего фактора роста в эндотелиальных клетках, что препятствует активации eNOS и приводит к снижению синтеза NO, представляющего собой важный регулятор доставки кислорода к плоду [25, 31]. Повышенный уровень растворимого эндоглина приводит к эндотелиальной дисфункции и развитию ЗРП. В исследованиях I. Szentpeterietal определена сверхэкспрессия генов эндоглина в плаценте, приводящая к развитию хронической гипоксии плода и ЗРП. Также установлена корреляционная связь между нарастанием степени тяжести ЗРП и снижением экспрессии плацентарного белка PP-13 с минимальными значениями 1,02–2,0 пг/мл при позднем фенотипе ЗРП [32]. Исследования уровня плацентарного белка PP-13 у беременных с данным фенотипом ЗРП установили корреляционные связи с изменениями показателей антиангиогенных факторов роста (PIGF) и маточно-плацентарного кровотока [33].

Большинство представленных предикторов с клинической точки зрения обладает не достаточно высокой чувствительностью при приемлемой специфичности. Повышения точности прогноза и ранней диагностики нарушенного состояния «внутриутробного пациента» можно добиться путем этапного комплексного лабораторно-инструментального обследования беременных высокого перинатального риска с включением в прогностические комплексы показателей, характеризующих основные патогенетические механизмы на проводимых гестационных сроках обследования.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА РАЗЛИЧНЫХ СРОКОВ МАНИФЕСТАЦИИ

На протяжении последних десятилетий подходы к диагностике ЗРП менялись от чисто клинических до их комбинации с инструментальными [19, 20, 34]. К клиническим методам диагностики ЗРП относят анамнестические факторы риска, особенности течения беременности, измерение высоты стояния дна и окружности матки с последующей оценкой предполагаемой массы плода. Так, отставание высоты стояния дна матки на 3 см и более по сравнению с должной величиной для конкретного срока беременности или отсутствие увеличения высоты стояния дна матки в течение 2–3 нед. указывает на вероятное развитие ЗРП [19]. «Золотым стандартом» диагностики ЗРП в настоящее время можно по праву считать ультразвуковую фетометрию [22, 31]. В различных странах проводится множество исследований, целью которых является изучение антропометрических особенностей плода на различных этапах антенатального развития. Так, например, специалистами Оксфорда проводилось исследование (INTERGROWTH 21 Project), в котором беременным предлагалось провести 6 ультразвуковых исследований в определенные сроки (14–18, 19–23, 24–28, 29–33, 34–38, 39–42 нед. гестации). Основываясь на полученных данных, составляются антропометрические протоколы, которые позволяют выставить диагноз ЗРП [31, 35]. Однако необходимо учитывать тот факт, что развитие плода идет неравномерно в различные периоды бере-

менности, и в связи с этим росто-весовые показатели плода индивидуальны, поэтому в мире нет единых антропометрических протоколов, на основании которых можно было бы выставлять диагноз ЗРП [36].

В I триместре беременности при ультразвуковом исследовании диагностировать развитие раннего фенотипа ЗРП можно по наличию таких эхографических признаков, как уменьшение объема плодного яйца за счет экзотелома (раннее маловодие), при этом если по данным ультразвукового исследования идет одновременное снижение объема плодного яйца и амниотической полости в сочетании с патологией желточного мешка, то ранний фенотип ЗРП диагностируется в 76% наблюдений [33, 37].

Доплерометрическое исследование кровообращения при диагностике ЗРП ранних сроков манифестации основано на изменении характера скоростей кровотока в системе «мать – плацента – плод» [5, 31]. Нарушение кровотока в маточных артериях характеризуется снижением диастолического компонента на кривой скорости кровотока, которое развивается вследствие увеличения периферического сопротивления сосудов, обусловленного неполной инвазией трофобласта в спиральные артерии, при этом диагностическим критерием является повышение пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий выше 2,63 процентиля [7, 16, 36]. Множественные рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность использования доплерометрии маточных артерий в I триместре беременности как метода диагностики раннего фенотипа ЗРП [38]. Во II триместре диагностическую значимость приобретает увеличение ПИ в артерии пуповины выше 1,26 процентиля [27]. В. Trudinger et al. показали, что повышение доплерометрических индексов в артерии пуповины диагностируется в 58% случаев развития раннего фенотипа ЗРП. При изучении специфичности и чувствительности двух показателей (увеличение ПИ артерии пуповины и маточных артерий) чувствительность увеличилась до 65%, специфичность составила 63% [39].

Диагностика позднего фенотипа ЗРП часто затруднена из-за высокой вариабельности росто-весовых параметров плода в III триместре [4, 19]. Высокую диагностическую значимость имеет построение индивидуальной кривой роста, которая замедляется или становится плоской [8, 9]. Было проведено мультицентровое исследование, в котором проводили динамическое измерение ВДМ у 248 беременных при сроке гестации более 32 нед. с занесением результатов в виде гравидограммы, отставание ВДМ от должных значений для данного срока гестации и/или отсутствие прироста в динамике в течение двух недель и более отмечалось у 109 беременных (44 %), из которых у 68 (62,4 %) диагностирован поздний фенотип ЗРП. Информативность динамического измерения ВДМ для диагностики позднего фенотипа ЗРП составила: специфичность – 70,9%, чувствительность – 63,6% [36, 40]. К ультразвуковым критериям, значимым при диагностике поздней формы ЗРП, относят вычисление отношения окружности груди (ОГ) к окружности живота (ОЖ) плода, при развитии позднего фенотипа ЗРП после 34-й нед. гестации значение отношения ОГ/ОЖ ниже 1,0 [29, 41].

Доплерометрическое исследование в диагностике позднего фенотипа ЗРП позволяет выявить патологические изменения плодового кровообращения на доклиническом этапе диагностики. При развитии вторичной плацентарной недостаточности, как основного патогенетического звена развития фенотипа ЗРП поздних сроков манифестации, нарастает центральное венозное давление, угнетается функция миокарда, что проявляется снижением максимальной скорости кровотока в венозном протоке в фазу систолы предсердий [10, 37]. Было выявлено, что при позднем фенотипе ЗРП наблюдается снижение и систолической, и диастолической скоростей кровотока в венозном протоке [38, 39]. Централизация кровообращения приводит к снижению ПИ в сосудах головного мозга плода, наиболее значимым в диагностике при этом является изменение ПИ в средней мозговой артерии, снижение которого ниже 2,0 процентиля говорит о развитии позднего фенотипа ЗРП [9, 21, 42]. Исследование кровотока в грудном отделе аорты плода также имеет высокую диагностическую ценность. Согласно исследованиям многих авторов, при позднем фенотипе ЗРП имеется тенденция к снижению СДО в аорте плода с 6,21 до 5,24 процентиля и менее [10, 30, 42]. Анализ внутрисердечного и внутримозгового кровотока дает важную информацию об адаптивных гемодинамических изменениях плодово-плацентарного кровообращения и прогрессирующем его ухудшении при развитии позднего фенотипа ЗРП.

АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ФЕНОТИПОВ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Несмотря на повышенный интерес перинатологов, акушеров-гинекологов и неонатологов к проблеме ЗРП, до сих пор не существует единой точки зрения на акушерскую тактику при выявлении данной патологии. Тактика при ЗРП определяется данными фетометрии, комплексной оценкой артериальной и венозной гемодинамики плода и данных кардиотокографического исследования [27, 41].

При развитии раннего фенотипа ЗРП условиями для пролонгирования беременности являются отсутствие нулевых и ретроградных значений кровотока в венозном протоке в течение предсердной систолы, ПИ в венозном протоке до 0,74, процент реверсного кровотока в нижней полой вене до 43,2%, СДО маточных артерий более 2,4 при сроке гестации менее 32 нед. При этом необходим ежедневный контроль КТГ и гемодинамики плода [43]. Родоразрешение на сроке менее 28 нед. связано с высокими перинатальными потерями [27]. Показаниями к экстренному родоразрешению при раннем фенотипе ЗРП в зависимости от срока гестации являются: до 29 нед. беременности по данным доплерометрии – реверсный диастолический компонент кровотока в венозном протоке, по данным КТГ – фиксация патологических показателей кратковременной вариабельности (STV), значение показателя STV – 2,6 мс и менее; при сроке 29–32 нед. по данным доплерометрии – нулевой диастолический

компонент в венозном протоке, по данным КТГ – значение показателя STV 2,9 мс и менее; при сроке 32–34 нед. гестации – нулевой диастолический компонент в венозном протоке и/или реверсный диастолический компонент кровотока в артерии пуповины, значение показателя STV – 3,5 мс и менее [6, 27, 29]. Единого мнения о способе родоразрешения при раннем фенотипе ЗРП на сегодняшний день нет [44]. По мнению одних авторов, оптимальным способом родоразрешения является операция кесарева сечения [30, 39], однако данная тактика не всегда оправдана в связи с тем, что выраженные декомпенсированные метаболические сдвиги в организме плода при раннем фенотипе задержки роста приводят к повышению перинатальной смертности независимо от метода родоразрешения [34, 45].

Выбор акушерской тактики при позднем фенотипе ЗРП определяется гестационным возрастом, выраженностью гемодинамических нарушений и оценкой фетометрических показателей [31, 34]. Пролонгирование беременности возможно при положительной динамике по данным гравидограммы, по данным доплерометрии СДО в аорте плода более 8, при значении СДО в СМА 2,8–2,9, процент реверсного кровотока в нижней полой вене до 34,1% при сроке гестации 32–37 нед. [31, 44, 46]. При пролонгировании беременности до доношенного срока оптимальным является ведение родов через естественные родовые пути при соблюдении ряда условий: головное предлежание, подготовленные родовые пути, самопроизвольное начало родовой деятельности, при этом необходим тщательный КТГ-контроль за состоянием плода в непрерывном режиме [27]. Согласно клиническим рекомендациям, при доношенном сроке беременности и нормальных показателях доплерометрии вопрос о родоразрешении должен быть поставлен не позднее 40 нед. беременности [5, 47].

Нарастание признаков централизации кровообращения в комплексе с патологическими изменениями КТГ говорит о необходимости экстренного родоразрешения [28]. Показаниями к экстренному родоразрешению путем операции кесарева сечения при сроке беременности 34 нед. и более являются по данным доплерометрии: нулевой диастолический компонент в артерии пуповины и/или венозном протоке, возрастание реверсного потока в нижней полой вене плода, наличие пульсаций в вене пуповины, по данным КТГ – значение показателя STV менее 4,0 мс [29, 31].

Рациональная акушерская тактика при ЗРП позволяет не только значительно улучшить перинатальные исходы, но и повысить результативность формирования диады «мать – новорожденный», эффективность выхаживания новорожденных детей и их качество жизни.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

ЗРП является актуальной проблемой перинатологии в связи с высокой перинатальной заболеваемостью

и смертностью, неблагоприятным течением адаптационного периода в первые дни жизни новорожденного и развитием отдаленных негативных последствий. Фенотип ЗРП играет существенную роль в становлении всех функций организма ребенка и его адаптационных возможностей в постнатальном периоде [8, 12, 44].

При реализации ЗРП до 32 нед. беременности (гипопластический тип) ранний неонатальный период протекает с развитием полицитемического, гипогликемического, гипербилирубинемического синдромов, также определяются единичные стигмы дизэмбриогенеза (до 4) [16]. Установлено, что у детей с ранним фенотипом ЗРП показатели клеточного и гуморального иммунитета значительно снижены [19, 25, 44]. В связи с течением транзиторного иммунодефицита отмечается ослабление неспецифических факторов защиты, что обуславливает высокую частоту инфекционно-воспалительных заболеваний [39]. Множественные мультицентровые исследования показали, что снижение веса поджелудочной железы и синтеза амилазы и липаз у новорожденных с гипопластическим типом ЗРП приводит к повышенному риску развития некротического энтероколита [39].

Отдельного обсуждения заслуживает еще один аспект рассматриваемой проблемы – особенности физического развития детей при ранней манифестации ЗРП. У 1/3 детей, имеющих признаки гипопластического клинко-патогенетического варианта ЗРП при рождении, в течение года сохраняется отставание физического развития. Дефицит их массы тела колеблется от 500 до 2000 г, а дефицит роста – от 2 до 7 см [41, 42]. У большинства детей, рожденных с ЗРП, в первые 6–24 мес. жизни отмечается период бурного роста. В литературе данный феномен получил название «ранний скачок роста» [42]. Тем не менее примерно 15–20% детей с ранней формой ЗРП сохраняют низкий темп роста в постнатальном периоде [45].

Концепция происхождения взрослых болезней предполагает, что условия антенатальной жизни плода могут запрограммировать спектр неблагоприятных отдаленных последствий у взрослых, таких как заболевания сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения [17]. Наиболее частым неблагоприятным последствием раннего фенотипа ЗРП является развитие сахарного диабета 2-го типа у взрослых. В основе развития данного состояния лежит снижение чувствительности тканей плода к фетальному инсулину и ИФР-1, данные метаболические нарушения оказывают положительное влияние на плод в критические моменты антенатального развития, однако при адекватном поступлении питательных веществ в постнатальном периоде организм запасает их с формированием метаболического синдрома, что впоследствии приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, ожирения [17, 29].

При позднем фенотипе ЗРП в раннем неонатальном периоде нередко наблюдаются нарушения функции желудочно-кишечного тракта (склонность к срыгиваниям, неустойчивый диспепсический характер стула, меконийный характер стула иногда продлевается до 4–5 суток

жизни), сердечно-сосудистой системы, что связано с централизацией кровообращения [9, 27]. В отечественной и зарубежной литературе имеются лишь отдельные исследования, посвященные изучению адаптации и становления сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде у новорожденных с поздним фенотипом ЗРП [44, 47]. У них при обследовании довольно часто выявляются следующие изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: приглушенные тоны сердца, брадикардия, систолический шум на верхушке сердца, меньшие значения диастолического диаметра полости правого желудочка, полости левого предсердия и толщины межжелудочковой перегородки [7, 18, 44]. Поражение ЦНС у новорожденных с поздней реализацией задержки роста приводит к замедленной адаптации внешнего дыхания, развивается синдром дыхательных расстройств в виде ателектазов в легких, врожденной пневмонии [17, 43].

Рядом исследователей установлено, что поздний фенотип ЗРП в сочетании с внутриутробной гипоксией грубо нарушает онтогенетическую структурно-функциональную организацию мозга у детей в последующие этапы постнатального развития, что способствует их ранней тяжелой инвалидизации [47]. Структуру таких нарушений составляют нарушения моторного развития с формированием тяжелых форм детского церебрального паралича, грубая задержка психического и речевого развития, судорожный синдром, резидуальная эпилепсия, умственная отсталость различной степени тяжести и гиперкинетические расстройства поведения с выраженными эмоционально-волевыми и интеллектуальными нарушениями, приводящими к социальной дезадаптации, а в 46% случаев – к социально-бытовой депривации (асоциальному поведению, криминализации) [17, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗРП относится к типичным клиническим проявлениям больших акушерских синдромов, ассоциирована с высокой перинатальной заболеваемостью и оказывает значимое влияние на качество и продолжительность жизни человека в последующие годы. Клинический анализ особенностей течения беременности и ее прогноза вывел на четкое деление большинства акушерских осложнений (преэклампсия, преждевременные роды, плацентарная недостаточность) на два клинко-патогенетических варианта: ранний, патогенетически тесно связанный с развитием ранней плаценты, и поздний, обусловленный метаболическими, гемодинамическими изменениями, характером течения экстрагенитальных заболеваний, активностью инфекционной патологии в конце II–III триместров беременности. Закономерно, что ранний и поздний фенотипы ЗРП имеют существенные различия в патогенезе, связанные с перфузионно-диффузионной недостаточностью плаценты, метаболическими нарушениями, изменениями синтетической функции и состоянием клеточных мембран плаценты. Пусковым механизмом развития раннего фенотипа ЗРП является эмбрио(фето)плацентарная дисфункция, тогда как в основе развития

позднего фенотипа лежит вторичная ПН, приводящая на стадии дисфункции плаценты к развитию субклинического уровня хронической гипоксии плода с дальнейшей задержкой его роста. Патогенетический вариант ЗРП определяет в последующем особенности функционирования иммунной системы, оказывает существенное влияние на программирование метаболических и эндокринных процессов, формирование структур головного мозга плода. В настоящее время установлены генетические и молекулярные предикторы формирования ЗРП, однако большинство представленных предикторов обладает недостаточной высокой чувствительностью при приемлемой специфичности. Возможность прогнозирования различных вариантов развития ЗРП позволяет своевременно применять превентивные меры для улучшения перинатальных исходов. Доказано, что своевременная диагностика и адекватная акушерская тактика при ЗРП ока-

зывают существенное влияние на последующее развитие ребенка и становление всех функций его организма: чем тяжелее метаболические, гемодинамические нарушения, тем хуже не только перинатальный прогноз, но и прогноз для здоровья в отдаленном будущем.

Выделение беременных групп риска по развитию ЗРП различных сроков манифестации, своевременная диагностика и выбор рациональной акушерской тактики должны соответствовать основным направлениям 4П-модели современной медицины и представлять собой целостную предиктивную, превентивную и персонализированную систему обследования и наблюдения, основанную на данных доказательной медицины и требованиях практического акушерства и перинатологии.

Поступила / Received 25.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021
Принята в печать / Accepted 19.03.2021

Список литературы

1. Zhang S., Hu Z., Tanji H., Jiang S., Das N., Li J. et al. Small-molecule inhibition of TLR8 through stabilization of its resting state. *Nat Chem Biol.* 2018;14(1):58–64. doi: 10.1038/nchembio.2518.
2. Айламазян Э.К., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. (ред.) *Акушерство. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1080 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432150.html>.
3. Voskamp B.J., Kazemier B.M., Ravelli A.C., Schaaf J., Mol B.W., Pakjrt E. Recurrence of small for gestational age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):374.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.01.045.
4. Шабалов Н.П. Задержка внутриутробного роста и развития. В: *Неонатология*. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2009. Т. 1, с. 113–138. Режим доступа: <https://library.sammi.uz/Library/%D0%A0%D1%83%D1%81%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9/%D0%9D%D0%B5%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F/%D0%9D%D0%B5%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%A8%D0%B0%D0%B1%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B2%20%D1%82.pdf>.
5. Guiducci C., Gong M., Cepika A.M., Xu Z., Tripodo C., Bennett L. et al. RNA recognition by human TLR8 can lead to autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2013;210(13):2903–2919. doi: 10.1084/jem.20131044.
6. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В. и др. *Здравоохранение в России – 2019*. М.: Росстат; 2019. 96 с. Режим доступа: <https://resursor.ru/statisticheskij-sbornik-zdravooxranenie-v-rossii-2019-polnaya-versiya/>.
7. Замалева Р.С., Черепанова Н.А., Фризин Д.В., Фризина А.В. Использование показателей биохимического скрининга I триместра у беременных, пульсационного импульса маточных артерий для формирования группы риска по задержке развития плода. *Медицинский совет*. 2017;(2):52–56. doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-52-56.
8. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. *Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 120 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431566.html>.
9. 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):e323–333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
10. Kanomata N., Nakahara R., Oda T., Aoyagi Y., Ishii G., Yokose T. et al. Expression and localization of mRNAs for matrix metalloproteinases and their inhibitors in mixed bronchioloalveolar carcinomas with invasive components. *Mod Pathol.* 2005;18(6):828–837. doi: 10.1038/mod-pathol.3800365.
11. Li X.L., Guo P.L., Xue Y., Gou W.L., Tong M., Chen Q. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(1):47–52. doi: 10.1016/j.preghy.2015.12.003.
12. Morales-Roselló J., Khalil A. Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):385–388. doi: 10.1002/uog.15664.
13. Stampalija T., Casati D., Monasta L., Sassi R., Rivolta M.W., Muggiasca M.L. et al. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG.* 2016;123(12):1947–1954. doi: 10.1111/1471-0528.13607.
14. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015;(1):72–78. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Osobennosti-patogeneza-endotelioza-pri-preeklampsii.html>.
15. Groom K.M., McCowan L.M., Stone P.R., Chamley L.C., McLintock C. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history – an open-label randomised trial (the EPPI trial): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):367. doi: 10.1186/s12884-016-1162-y.
16. Visentin S., Crotti S., Donazzolo E., D'Arco S., Nitti D., Cosmi E. et al. Medium chain fatty acids in intrauterine growth restricted and small for gestational age pregnancies. *Metabolomics.* 2017;13:54. doi: 10.1007/s11306-017-1197-8.
17. Макацария А.Д., Червеняка Ф.А., Бицадзе В.О. (ред.) *Беременность высокого риска*. М.: МИА; 2015. 920 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/books/beremennost-vysokogo-riska-2>.
18. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д. *Патофизиология плода и плаценты*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 176 с.
19. Вишнякова П.А., Суханова Ю.А., Микаелян А.Г., Булатова Ю.С., Пятаева С.В., Балашов И.С. и др. Синдром задержки роста плода и маркеры митохондриальной дисфункции. *Акушерство и гинекология*. 2018;(6):31–36. doi: 10.18565/aig.2018.6.31-36.
20. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности. *Акушерство и гинекология*. 2012;(1):1244–496. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Immunnye-factory-v-etologii-i-patogeneze-oslojnenii-beremennosti.html>.
21. Ni Y., Cheng W. Comparison of indications of pregnancy termination and prognosis of mothers and neonates in early- and late-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35(3):315–322. doi: 10.3109/10641955.2016.1143486.
22. Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Катемирова М.Г. Уроки предсказания: прогнозирование, профилактика и ранняя диагностика задержки роста плода. Обзор методов с акцентом на мировые рекомендации. *S tatus Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019;(1):45–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39240587>.
23. Caldwell P.H., Codarini M., Stewart F., Hahn D., Sureshkumar P. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD002911. doi: 10.1002/14651858.CD002911.pub3.
24. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia. why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol.* 2013;99(1–2):1–9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003.
25. Barbour T., Johnson S., Cohn S., Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(7):2673–2685. doi: 10.1093/ndt/gfs279.
26. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Щеголев А.И. Эхографическая и клинико-морфологическая оценка плодно-плацентарного комплекса у беременных при плацентарной дисфункции и внутриутробной инфекции. *Гинекология*. 2015;(7):50–13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ehograficheskaya-i-kliniko-morfologicheskaya-otsenka-plodno-platsentarnogo-kompleksa-u-beremennykh-pri-platsentarnoy-disfunktsii-i>.
27. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика,

- перинатальные исходы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(4):5–14. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2015/tom-14-nomer-4/26296>.
28. Воеводин С.М., Шеманева Т.В., Дубова Е.А. Ультразвуковая и клиническо-морфологическая оценка плацентарной дисфункции при критическом состоянии у плода. *Гинекология*. 2013;15(5):65–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21027119>.
 29. Палади Г., Илиади-Тулбуре К., Табуйка У. Задержка роста плода: диагностика и оптимальный метод родоразрешения. *Акушерство и гинекология*. 2011;5(4):45–48. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Zaderjka-rosta-ploda-diagnostika-i-optimalnyi-metod-rodorazresheniya.html>.
 30. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.
 31. Мерц Э. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2011. Т. 1, 720 с.
 32. Sazonova M.A., Ryzhkova A.I., Sinyov V.V., Sazonova M.D., Kirichenko T.V., Doroschuk N.A. et al. Mutations of mtDNA in some Vascular and Metabolic Diseases. *Curr Pharm Des*. 2021;27(2):177–184. doi: 10.2174/138161282699200820162154.
 33. Филиппов Е.С., Перфильева Н.А. Задержка внутриутробного развития плода: современные аспекты проблемы. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;(2):9–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zaderzhka-vnutritrubnogo-razvitiya-ploda-sovremennye-aspekty-problemy/viewer>.
 34. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. *Задержка роста плода. Врачебная тактика*. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
 35. Карапетян А.О., Баева М.О., Баев О.Р. Роль внеклеточной ДНК плода в прогнозировании больших акушерских синдромов. *Акушерство и гинекология*. 2018;(4):10–15. doi: 10.18565/aig.2018.4.10-15.
 36. Дегтярева Е.И., Григорян О.Р., Волеводз Н.Н., Андреева Е.Н., Клименченко Н.И., Мельниченко Г.А. и др. Роль импринтинга генов при внутриутробной задержке роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2015;(12):5–10. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-imprintinga-genov-pri-vnutritrubnoi-zaderjke-rosta-ploda.html>.
 37. Dong X., Gou W., Li C., Wu M., Han Z., Li X., Chen Q. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2017;8:60–64. doi: 10.1016/j.preghy.2017.03.005.
 38. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация поврежденных плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):16–23. doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23.
 39. Grannum P.A., Trudinger B., Berkowicz R. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;133(8):915–22. doi: 10.1016/0002-9378(79)90312-0.
 40. Barker D.J. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
 41. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Отслойка плаценты и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2010–2016 годах). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;(4):86–90. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12188>.
 42. Downes K.L., Grant K.L., Shenassa E.D. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2017;34(10):935–957. doi: 10.1055/s-0037-1599149.
 43. Hutabarat M., Wibowo N., Huppertz B. The trophoblast survival capacity in preeclampsia. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186909. doi: 10.1371/journal.pone.0186909.
 44. Ходжаева З.С., Шамаков Р.Г., Коган Е.А., Щеголев А.И., Клименченко Н.И., Акатьева А.С. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015;(4):25–31. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-anamnesticheskie-osobennosti-placenta-i-placentarnaya-ploshadka-pri-rannei-i-pozdnei-preeklampsii.html>.
 45. Баринаева И.В., Котов Ю.Б., Кондриков Н.И. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(3):14–19. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/3/031726-6122201333>.
 46. Coomarasamy A., Fisk N.M., Gee Y., Robson S.C. The investigation and management of the small for gestational age fetus. *RCOG*. 2014;31:1–16. Available at: https://www.gestation.net/RCOG_Small_Gest_Age_Fetus_No51.pdf.
 47. Sibai B.M. Therapy: low-dose aspirin to reduce the risk of pre-eclampsia. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(1):6–8. doi: 10.1038/nrendo.2014.199.
 48. Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. *Практическая медицина*. 2019;17(4):8–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zaderzhka-rosta-ploda-sovremennye-podhody-k-diaagnostike-i-vedeniyu-beremennosti>.

References

1. Zhang S., Hu Z., Tanji H., Jiang S., Das N., Li J. et al. Small-molecule inhibition of TLR8 through stabilization of its resting state. *Nat Chem Biol*. 2018;14(1):58–64. doi: 10.1038/nchembio.2518.
2. Aylamazyan E.K., Serov V.N., Radzinsky V.E., Saveleva G.M. (eds.) *Obstetrics. National guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1080 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432150.html>.
3. Voskamp B.J., Kazemier B.M., Ravelli A.C., Schaaf J., Mol B.W., Pakjrt E. Recurrence of small for gestational age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(5):374.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.01.045.
4. Shabalov N.P. Delay of intrauterine growth and development. In: *Neonatology*. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2009. Vol. 1, pp. 113–138. (In Russ.) Available at: <https://library.sammi.uz/Library/%D0%A0%D1%83%D1%81%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%D0%9D%D0%B5%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%A8%D0%B0%D0%B1%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B2%20%D1%82.pdf>.
5. Guiducci C., Gong M., Cepika A.M., Xu Z., Tripodo C., Bennett L. et al. RNA recognition by human TLR8 can lead to autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2013;210(13):2903–2919. doi: 10.1084/jem.20131044.
6. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Ogryzko E.V. et al. *Health in Russia – 2019*. Moscow: Rosstat; 2019. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://resursor.ru/statisticheskij-sbornik-zdravooxranenie-v-rossii-2019-polnaya-versiya/>.
7. Zamaleeva R.S., Cherepanova N.A., Frizin D.V., Frizina A.V. Using results of first-trimester biochemical screening and uterine artery pulsatility index for inclusion in risk groups for fetal growth restriction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(2):52–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-52-56.
8. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D. *Fetal growth retardation syndrome: pathogenesis, diagnostics, treatment, obstetric tactics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 120 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431566.html>.
9. 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):e323–333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
10. Kanomata N., Nakahara R., Oda T., Aoyagi Y., Ishii G., Yokose T. et al. Expression and localization of mRNAs for matrix metalloproteinases and their inhibitors in mixed bronchioloalveolar carcinomas with invasive components. *Mod Pathol*. 2005;18(6):828–837. doi: 10.1038/modpathol.3800365.
11. Li X.L., Guo P.L., Xue Y., Gou W.L., Tong M., Chen Q. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(1):47–52. doi: 10.1016/j.preghy.2015.12.003.
12. Morales-Roselló J., Khalil A. Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(4):385–388. doi: 10.1002/uog.15664.
13. Stampalija T., Casati D., Monasta L., Sassi R., Rivolta M.W., Muggiasca M.L. et al. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *BJOG*. 2016;123(12):1947–1954. doi: 10.1111/1471-0528.13607.
14. Sidorova I.S., Nikitina N.A. Pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(1):72–78. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Osobennosti-patogeneza-endotelioza-pri-preeklampsii.html>.
15. Groom K.M., McCowan L.M., Stone P.R., Chamley L.C., McLintock C. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history – an open-label randomised trial (the EPPI trial): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):367. doi: 10.1186/s12884-016-1162-y.
16. Visentin S., Crotti S., Donazzolo E., D'Aronco S., Nitti D., Cosmi E. et al. Medium chain fatty acids in intrauterine growth restricted and small for gestational age pregnancies. *Metabolomics*. 2017;13:54. doi: 10.1007/s11306-017-1197-8.
17. Makatsaria A.D., Chervenaka F.A., Bitsadze V.O. (eds.) *High-risk pregnancy*. Moscow: MIA; 2015. 920 p. (In Russ.) Available at: <https://akusher-lib.ru/books/beremennost-vysokogo-riska-2>.

18. Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ignatko I.V., Belotserkovtseva L.D. *Pathophysiology of the Fetus and Placenta*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 176 p. (In Russ.)
19. Vishnyakova P.A., Sukhanova Iu.A., Mikaelyan A.G., Bulatova Yu.S., Pyataeva S.V., Balashov I.S. et al. Fetal growth retardation and markers of mitochondrial dysfunction. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(6):31–36. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.6.31-36.
20. Sukhoi G.T., Vanko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;(1):1244–496. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Immunity-factory-v-etologii-i-patogeneze-oslojnenii-beremennosti.html>.
21. Ni Y., Cheng W. Comparison of indications of pregnancy termination and prognosis of mothers and neonates in early- and late-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):315–322. doi: 10.3109/10641955.2016.1143486.
22. Degtyareva E.A., Zakharova O.A., Kufa M.A., Kantemirova M.G. Prediction lessons: Prognostication, prevention and early diagnosis of fetal growth retardation. Review of methods with an emphasis on world recommendations. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak = Status Praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. 2019;(1):45–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39240587>.
23. Caldwell P.H., Codarini M., Stewart F., Hahn D., Sureshkumar P. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD002911. doi: 10.1002/14651858.CD002911.pub3.
24. Roberts J.M., Bell M.J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol*. 2013;99(1–2):1–9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003.
25. Barbour T., Johnson S., Cooney S., Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2673–2685. doi: 10.1093/ndt/gfs279.
26. Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shchegolev A.I. Ultrasound and clinical-morphological evaluation of fetal-placental complex of pregnant women with intrauterine infection. *Ginekologiya = Gynecology*. 2015;17(5):10–13. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ehograficheskaya-i-kliniko-morfologicheskaya-otsenka-plodno-platsentarnogo-kompleksa-u-beremennykh-pri-platsentarnoy-disfunktsii-i>.
27. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Cardanova M.A. A critical state of the foetus: definition, diagnostic criteria, obstetric tactics, perinatal outcomes. *Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2015;14(4):5–14. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2015/tom-14-nomer-4/26296>.
28. Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Dubova E.A. Ultrasound and clinical-morphological assessment of placental dysfunction in critical fetal condition. *Gynecology*. 2013;15(5):65–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21027119>.
29. Paladi G., Iliadi-Tulbure K., Tabuika U. Fetal growth retardation: diagnosis and optimal method of delivery. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(5):45–48. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Zaderjka-rosta-ploda-diagnostika-i-optimalnyi-metod-odorazresheniya.html>.
30. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.
31. Merts E. *Ultrasound diagnostics in Obstetrics and Gynecology*. Moscow: Medpress-inform; 2011. Vol. 1, 720 p. (In Russ.)
32. Sazonova M.A., Ryzhkova A.I., Sinyov V.V., Sazonova M.D., Kirichenko T.V., Doroshuk N.A. et al. Mutations of mtDNA in some Vascular and Metabolic Diseases. *Curr Pharm Des*. 2021;27(2):177–184. doi: 10.2174/138161282699200820162154.
33. Filippov E.S., Perfilova N.A. Delay of Intrauterine fetus development: modern aspects of the problem. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2017;(2):9–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zaderzhka-rosta-ploda-sovremennye-aspekty-problemy/viewer>.
34. Makarov I.O., Yudina E.V., Borovkova E.I. *Fetal growth Retardation. Medical tactics*. Moscow: Medpress-inform; 2016. (In Russ.)
35. Karapetyan A.A., Baev M.O., Baev O.R. The role of extracellular fetal DNA in the prediction of the great obstetric syndromes. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(4):10–15. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.4.10-15.
36. Degtyareva E.I., Grigoryan O.R., Volevodz N.N., Andreeva E.N., Klimenchenko N.I., Melnichenko G.A. et al. Role of gene imprinting in intrauterine growth restriction. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(12):5–10. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-imprintinga-genov-pri-vnutritrobnno-zaderjke-rosta-ploda.html>.
37. Dong X., Gou W., Li C., Wu M., Han Z., Li X., Chen Q. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2017;8:60–64. doi: 10.1016/j.preghy.2017.03.005.
38. Shchegolev A.I. Modern morphological classification of damages to the placenta. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4):16–23. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.4.16-23.
39. Grannum P.A., Trudinger B., Berkowitz R. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;133(8):915–22. doi: 10.1016/0002-9378(79)90312-0.
40. Barker D.J. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412–417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
41. Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Abruptio placentae and early neonatal mortality (according to Rosstat in 2010–2016). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2018;(4):86–90. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12188>.
42. Downes K.L., Grant K.L., Shenassa E.D. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2017;34(10):935–957. doi: 10.1055/s-0037-1599149.
43. Hutabarat M., Wibowo N., Huppertz B. The trophoblast survival capacity in preeclampsia. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186909. doi: 10.1371/journal.pone.0186909.
44. Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Kogan E.A., Shchegolev A.I., Klimenchenko N.I. et al. Clinical and anamnestic features, the placenta and placental bed in early and late preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(4):25–31. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Kliniko-anamnesticheskie-osobennosti-placenta-i-placentarnaya-ploshadka-pri-rannei-i-pozdnei-preeklampsii.html>.
45. Barinova I.V., Kotov Yu.B., Kondrikov N.I. Clinical and morphological characteristics of the fetoplacental until antenatal fetal death. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(3):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/3/031726-6122201333>.
46. Coomarasamy A., Fisk N.M., Gee Y., Robson S.C. The investigation and management of the small for gestational age fetus. *RCOG*. 2014; 31:1–16. Available at: https://www.gestation.net/RCOG_Small_Gest_Age_Fetus_No31.pdf.
47. Sibai B.M. Therapy: low-dose aspirin to reduce the risk of pre-eclampsia. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(1):6–8. doi: 10.1038/nrendo.2014.199.
48. Zheleznova M.E., Zefirova T.P., Kanyukov S.S. Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2019;17(4): 8–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zaderzhka-rosta-ploda-sovremennye-podhody-k-diagnostike-i-vedeniyu-beremennosti>.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Липатов И.С., Тезики Ю.В.
 Написание текста – Липатов И.С.
 Сбор и обработка материала – Зуморина Э.М., Амосов М.С.
 Статистическая обработка – Тезики Ю.В.
 Редактирование – Тезики Ю.В.

Contribution of authors

Study concept and design – Igor S. Lipatov, Yuri V. Tezikov
 Text development – Igor S. Lipatov
 Collection and processing of material – Ellina M. Zumorina, Mikhail S. Amosov
 Statistical processing – Yuri V. Tezikov
 Editing – Yuri V. Tezikov

Информация об авторах:

Липатов Игорь Станиславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; i.lipatoff2012@yandex.ru

Тезиков Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; yra.75@inbox.ru

Амосов Михаил Сергеевич, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; jyckee@mail.ru

Зуморина Элина Маратовна, врач акушер-гинеколог перинатального центра, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159; ellina.zumorina@yandex.ru

Information about the authors:

Igor S. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Yuri V. Tezikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology №1, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yra.75@inbox.ru

Mikhail S. Amosov, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; jyckee@mail.ru

Ellina M. Zumorina, doctor obstetrician-gynecologist of the Perinatal Center, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; ellina.zumorina@yandex.ru

Нутритивная поддержка при беременности: возможности профилактики акушерских осложнений

О.И. Михайлова¹, ORCID: 0000-0001-7569-8704, omikhaylova@gmail.com

Д.Д. Мирзабекова¹, ORCID: 0000-0002-2391-3334, Jamilya1705@yandex.ru

Н.Е. Кан¹, ORCID: 0000-0001-5087-5946, kan-med@mail.ru

В.Л. Тютюнник^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-5830-5099, tioutiunnik@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Перинатальный центр Европейского медицинского центра; 125040, Россия, Москва, ул. Правды, д. 15, стр. 1

Резюме

Обзор посвящен причинам и последствиям нутритивного дефицита в рационе беременной, а также возможностям его восполнения. Доказано, что недостаточное потребление витаминов и минералов во время беременности сопровождается нехваткой поступления питательных веществ к плоду, что может стать причиной задержки его роста, рождения ребенка с низкой массой и других акушерских и перинатальных осложнений.

Согласно проанализированным руководствам и рекомендациям, при беременности потребность организма в витаминах и минеральных веществах возрастает минимум в 2 раза. Увеличивают эту потребность неблагоприятные экологические воздействия, ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, длительно протекающие заболевания, антибактериальная терапия и т. д.

При этом достаточная нутритивная поддержка плода – результат нескольких этапов. К ним относят кратность материнского приема пищи, наличие питательных веществ в продуктах и способность плаценты эффективно транспортировать субстраты для плода. Наиболее рекомендуемым для потребления витамином при беременности является фолиевая кислота, отдельно или в сочетании с другими витаминами группы В, поскольку ее дефицит приводит к врожденным дефектам у ребенка.

Авторы представленного обзора проанализировали ряд крупных исследований, проведенных в течение последнего десятилетия, в результате которых беременным был рекомендован прием железа и фолиевой кислоты вне зависимости от типа питания, поскольку они обладают доказанными положительными эффектами на течение и исход беременности.

Фолиевую кислоту, согласно существующим рекомендациям, обязательно назначать каждой беременной женщине в форме таблеток по 400 мкг ежедневно вне зависимости от ее рациона. Другими наиболее важными и необходимыми беременной женщине витаминами являются: витамины А, С, Д, Е, К, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, пантотеновая кислота, биотин.

Ключевые слова: фолиевая кислота, метафолин, нутрицевтики, беременность, микроэлементы

Для цитирования: Михайлова О.И., Мирзабекова Д.Д., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Нутритивная поддержка при беременности: возможности профилактики акушерских осложнений. *Медицинский совет*. 2021;(3):67–74. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-67-74.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutritional support in pregnancy: possibilities for the prevention of obstetric complications

Olga I. Mikhailova¹, ORCID: 0000-0001-7569-8704, omikhaylova@gmail.com

Dzhamilia D. Mirzabekova¹, ORCID: 0000-0002-2391-3334, Jamilya1705@yandex.ru

Natalia E. Kan¹, ORCID: 0000-0001-5087-5946, kan-med@mail.ru

Victor L. Tyutyunnik^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-5830-5099, tioutiunnik@mail.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Perinatal Center European Medical Center; 15, Bldg. 1, Pravda St., Moscow, 125040, Russia

Abstract

This review focuses on the causes and consequences of nutritional deficiencies in the pregnant woman's diet, as well as on the possibilities of its supplementation. It has been shown that inadequate intake of vitamins and minerals during pregnancy is accompanied by a lack of nutrient supply to the fetus, which can cause growth retardation, low birth weight and other obstetric and perinatal complications.

According to the analysed guidelines and recommendations, the body's need for vitamins and minerals increases at least twice as much during pregnancy. Adverse effects of the environment, a number of gastrointestinal and liver diseases, chronic diseases, antibiotic therapy, etc. increase this need.

However, adequate nutritional support of the fetus is the result of several steps. These include the frequency of maternal food intake, the availability of nutrients in the food and the ability of the placenta to transport substrates effectively to the fetus.

The most recommended vitamin for consumption in pregnancy is folic acid, alone or in combination with other B vitamins, as its deficiency leads to birth defects in the child.

The authors of this review have reviewed a number of large studies conducted over the past decade that recommend iron and folic acid for pregnant women, regardless of dietary intake, as they have proven beneficial effects on the course and outcome of pregnancy.

Folic acid, according to current recommendations, must be prescribed to every pregnant woman in the form of 400 mcg tablets daily regardless of her diet. Other most important and necessary vitamins for pregnant women are: vitamins A, C, D, E, K, B1, B2, B6, B12, PP, pantothenic acid, biotin.

Keywords: folic acid, metafolin, nutraceuticals, pregnancy, micronutrients

For citation: Mikhaylova O.I., Mirzabekova D.D., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Nutritional support in pregnancy: possibilities for the prevention of obstetric complications. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):67–74. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-67-74.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сохранения и укрепления здоровья является важной медико-социальной проблемой, при этом питание является одним из главных факторов, определяющих состояние здоровья человека, продолжительность и качество жизни. Правильное питание создает условия для нормального физического и умственного развития, поддерживает высокую работоспособность, обеспечивает оптимальные условия для функционирования жизненно важных систем организма, сохранения репродуктивного здоровья [1–3].

В настоящее время особое внимание уделяется дефициту микронутриентов в пищевом рационе, поскольку имеется высокий риск развития различных патологических состояний, связанный с недостаточным потреблением витаминов и эссенциальных микроэлементов. Среди факторов, имеющих особое значение для поддержания здоровья, работоспособности и активного долголетия человека, важнейшая роль принадлежит витаминам и минеральным веществам. Они относятся к незаменимым компонентам пищи и поэтому абсолютно необходимы для правильного обмена веществ, роста и развития, снижения риска различных заболеваний и др. [2, 4].

ПОГРЕШНОСТИ ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННОЙ И НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ПЛОДА

Особое внимание проблеме недостаточности витаминов и минералов отводится при подготовке и планировании беременности, а также в период гестации и грудного вскармливания [1, 4, 5]. Питание женщины во время беременности имеет ключевую роль в регуляции развития системы «мать – плацента – плод» и тем самым влияет на здоровье ребенка. Плацента является органом, через который осуществляется обмен питательными веществами между матерью и плодом, обеспечивая его полноценную оксигенацию [2, 4, 6]. В свою очередь, поступление питательных веществ к плоду зависит от ее размера, морфологии и кровоснабжения. В течение нормальной беременности в плаценте происходят множество физиологических изменений, которые регулируются ангиогенными факторами, гормонами и различными генами. Изменения в материнском организме в результате недостаточного питания могут отрицательно повлиять на эти процессы. Строение и потенциальная способность пла-

центы участвовать в обмене веществ определяет рост и развитие плода, влияет на массу тела при рождении. Материнское питание влияет не только на гомеостаз, но и на правильное развитие плода [4, 6].

Нарушение питания женщины, недостаточное потребление витаминов и минералов во время беременности может привести к различным акушерским осложнениям. Отрицательные последствия недостаточного питания матери, как правило, сосредоточены на снижении поступления питательных веществ к плоду и может привести к задержке его роста, рождению ребенка с малой массой, что, в свою очередь, связано с повышением перинатальной заболеваемости [1, 3, 6].

Достаточная нутритивная поддержка плода – результат нескольких этапов. К ним относят кратность материнского приема пищи, наличие питательных веществ в продуктах и способность плаценты эффективно транспортировать субстраты для плода. В целом материнское питание влияет на транспорт в плаценте, изменяя скорость доставки питательных веществ через нее. Плацентарный транспорт аминокислот имеет ключевое значение для развития плода и зависит от активности и расположения переносчиков аминокислот. Снижение концентрации циркулирующих незаменимых аминокислот (например, лейцин и лизин) приводит к нарушению роста плода. Адекватный плацентарный транспорт жирных кислот, являющихся компонентом клеточной мембраны и источником энергии, к плоду имеет решающее значение для его нормального эмбрионального развития и роста [3, 5, 6].

Дефицит витаминов в предимплантационный период и во время беременности, когда потребность женского организма в этих незаменимых пищевых веществах особенно велика, наносит ущерб здоровью матери и ребенка, повышает риск перинатальной патологии, увеличивает детскую смертность, является одной из причин недоношенности, врожденных пороков, нарушений физического и умственного развития детей [2, 3, 7, 8].

Учитывая вышеизложенное, нутритивная поддержка периода гестации является одной из главных задач акушерства, т. к. адекватная обеспеченность необходимыми пищевыми веществами во время беременности является залогом рождения здорового ребенка и, кроме того, позволяет предупредить врожденные пороки развития (ВПР) плода [2, 9]. По данным ВОЗ, почти все тяжелые врожденные дефекты встречаются в странах с низким и средним

уровнем ресурсов из-за недостаточного питания матерей и воздействия тератогенных агентов [1, 2, 3, 8].

Известно, что перинатальный период является определяющим и формирующим состояние здоровья во все последующие периоды жизни. Несбалансированное питание матери негативно сказывается на течении беременности и состоянии плода: увеличивается риск рождения недоношенных и маловесных детей, а недостаток йода и фолиевой кислоты на ранних сроках беременности приводит к развитию врожденных пороков и гестационным осложнениям [10–12].

Исследования последних лет свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов и микроэлементов среди беременных и кормящих женщин во всем мире. У большинства обследованных женщин, независимо от возраста, места проживания и расовой принадлежности, наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, т. е. полигиповитаминозные состояния, основным методом профилактики которых являются полноценное питание и использование специализированных поливитаминных и минеральных комплексов [3, 10, 12, 13].

При беременности и кормлении грудью потребность в витаминах и минеральных веществах возрастает в 2 раза. Увеличивают эту потребность также неблагоприятные экологические воздействия, повышается необходимость в витаминах и минералах при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени, длительно протекающих болезнях, антибактериальной терапии и т. д. [7, 13]. Следует также отметить, что для благоприятного течения послеродового периода, а в последующем и для роста здорового ребенка необходимо рациональное и сбалансированное питание кормящих женщин. Но, как правило, за счет правильного питания потребность во всех витаминах и микроэлементах не восполнить, в связи с этим рекомендуется принимать витаминно-минеральные комплексы [13, 14].

Питание обеспечивает поступление в организм необходимых витаминов, минералов, микроэлементов и энергетических веществ. Необходимость применения витаминов при беременности во многом зависит от типа питания беременной и качества употребляемой воды. Фолиевая кислота, отдельно или в сочетании с другими витаминами группы В, является наиболее рекомендуемым витамином, потребляемым во время беременности, т. к. его дефицит приводит к врожденным дефектам у ребенка. Фолиевая кислота и другие витамины являются также неотъемлемыми компонентами биохимических процессов, которые необходимы для развития регуляторных систем, контролирующих способность потомства к полноценной адаптации к внешней среде.

ПРИЕМ ВИТАМИННЫХ КОМПЛЕКСОВ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

В течение последнего десятилетия был проведен ряд крупных исследований, касающихся влияния приема комплексных поливитаминных женщинами во время беременности. Самое первое подобное исследование было

проведено в 2005–2006 гг. в европейских странах, в нем приняли участие на добровольной основе 73 тыс. беременных женщин из различных социальных слоев и с разными уровнями доходов. Затем, в 2007 г., было вновь произведено исследование влияния приема поливитаминов (витаминных комплексов) на течение и исходы беременностей. В это исследование были включены женщины из различных регионов мира. Наконец, масштабное исследование о влиянии приема поливитаминов было произведено в 2009 г, также под эгидой ВОЗ, исключительно в странах с ограниченными ресурсами, где питание беременных женщин в большинстве случаев не является полноценным и сбалансированным.

Все три исследования позволили экспертам сделать следующие заключения:

1. Вне зависимости от типа питания женщины, во время беременности всем обязательно необходимо принимать препараты железа и фолиевую кислоту, которая снижает риск пороков развития центральной нервной системы. Именно этот витамин (фолиевая кислота) и микроэлемент (железо) обладают доказанными положительными эффектами на течение и исход беременности.
2. Если женщина нормально и полноценно питается, то прием каких-либо поливитаминов, за исключением фолиевой кислоты и железа, не влияет на течение и исходы беременностей, не уменьшая риски врожденных пороков развития, преждевременных родов и т. д.
3. Если женщина не питается полноценно, то прием, кроме фолиевой кислоты и железа, еще и поливитаминов позволяет снизить риск рождения маловесного ребенка и развития тяжелой анемии у беременной.

При сбалансированном питании беременной необходимо добавление к рациону фолиевой кислоты и железа, которые достоверно снижают риск развития врожденных пороков развития плода и анемии беременных. Эффект других витаминов и минералов менее выражен, но данные Кокрейновского анализа указывают на то, что применение витаминно-минеральных комплексов с фолатами и железом имеет преимущество перед препаратами только железа и фолиевой кислоты. ВОЗ рекомендует женщинам, питающимся полноценно, в обязательном порядке принимать фолиевую кислоту и препараты железа. Комплексы витаминов можно принимать по желанию самой женщины или по рекомендации наблюдающего ее врача-гинеколога. Женщинам, которые питаются неполноценно в течение беременности, ВОЗ рекомендует в обязательном порядке прием фолиевой кислоты и препаратов железа, а также по возможности любых поливитаминов. Причем поливитамины необходимо принимать курсами в течение всей беременности. При недостаточном поступлении витаминов, минералов и питательных веществ здоровье беременной женщины существенно ухудшается, что проявляется в поражении зубов, волос, ногтей, развитием хронических экстрагенитальных заболеваний. Поэтому, чтобы в тканях организма матери не создавалось дефицита витаминов, микроэлементов

и питательных веществ, забираемых растущим плодом, их необходимо постоянно вводить извне в форме полноценной, здоровой и сбалансированной пищи. Точно такой же цели – восполнению запасов витаминов, минералов и питательных веществ – служит и прием различных поливитаминов, минеральных солей, БАД, сухого питания и других препаратов при беременности. Поэтому понятно, что необходимость приема витаминов при беременности обусловлена рационом питания женщины и его способностью обеспечивать ее организм всеми нужными веществами.

Под сбалансированным и полноценным питанием ВОЗ подразумевает следующее:

1. Женщина принимает в пищу свежее или свежемороженое красное мясо (говядина, телятина, баранина и т.д.) минимум два раза в неделю;
2. В рацион женщины входит свежая или свежемороженая рыба минимум дважды в неделю;
3. Женщина ежедневно употребляет молочные продукты;
4. Женщина ест яйца минимум два раза в неделю;
5. Женщина употребляет мясо птицы не реже 2–3 раз в неделю;
6. Женщина каждый день съедает не менее пяти видов фруктов и овощей;
7. Женщина каждый день употребляет сливочное и растительное масла;
8. Объем углеводистой пищи (булочки, выпечка, хлеб, макароны, картофель и др.) составляет не более половины всего ежедневного рациона женщины.

Если ежедневное питание беременной не соответствует данным критериям, его следует считать неполноценным. В данной ситуации поливитамины способны снижать риск рождения детей с низкой массой тела и позволяют сохранить здоровье будущей матери. Также необходимо принимать витамины всем беременным женщинам, имеющим вредные привычки, такие как употребление алкоголя, курение и т.д.

Фолиевую кислоту рекомендуется начинать принимать еще на этапе планирования беременности и вплоть до 12-й нед. гестации непрерывно по 500 мг/сут. Таким образом, необходимость приема поливитаминов, кроме фолиевой кислоты, определяется индивидуальными особенностями питания и общего состояния здоровья женщины. Это означает, что в каждом конкретном случае необходимо принимать индивидуальное взвешенное решение о назначении поливитаминов беременной.

Чтобы не навредить собственному здоровью, а также росту и развитию плода, необходимо выбирать только сертифицированные и стандартизированные витамины или БАД. Кроме того, беременные должны внимательно изучать состав и дозировку каждого витамина в препарате поливитаминов. Содержание водорастворимых витаминов (С, группа В, РР, Ф и Н) имеет небольшое значение, поскольку их передозировка невозможна из-за способности к быстрому выведению избытка, поступившего в организм. А содержание жирорастворимых витаминов (А, Д, Е и К) не должно превышать установленные

оптимальные нормы потребления, поскольку их прием в избытке может спровоцировать передозировку. Так, безопасным количеством жирорастворимых витаминов в составе поливитаминовых препаратов является следующее: витамин А – 4000 МЕ; витамин Е – 200 МЕ; витамин Д – 200–2000 МЕ; витамин К – 65 мг.

При выборе поливитаминового комплекса необходимо ознакомиться с инструкцией и выяснить, какое именно количество витаминов А, Д, Е и К в нем содержится. Если дозировки данных витаминов меньше или равны указанному, то такой препарат можно принимать беременной женщине без каких-либо опасений. Если же дозировки жирорастворимых витаминов больше указанных, то поливитаминовый комплекс нельзя принимать самостоятельно. Комплексы, содержащие большие дозы жирорастворимых витаминов, может назначать только врач на основании имеющихся у женщины показаний к их применению. Беременная должна получать в сутки следующее количество витаминов: витамин А – 4000 МЕ; витамин Д – 500 МЕ; витамин Е – 200 МЕ; витамин К – 65 мкг; витамин С – 70 мг; витамин В₁ – 1,7 мг; витамин В₂ – 2 мг; витамин В₆ – 2,3 мг; витамин В₁₂ – 3,5 мкг; витамин РР – 17 мг; фолиевая кислота (витамин В₉) – 400 мкг.

Указанное количество витаминов, за исключением фолиевой кислоты, беременная женщина обязательно должна получать либо из пищи, либо из поливитаминовых комплексов и БАД.

Фолиевая кислота обязательно должна приниматься каждой беременной женщиной в форме таблеток по 400 мкг ежедневно вне зависимости от ее рациона питания. Другими наиболее важными и необходимыми беременной женщине витаминами являются следующие: витамин А – обеспечивает нормальный рост плода (при недостатке витамина А у женщины ухудшается иммунитет, появляется сухость влагалища, угри и фурункулы на коже, волосы становятся тусклыми и безжизненными, могут начать выпадать); витамин С – повышает сопротивляемость инфекциям, улучшает усвоение железа и участвует в формировании плаценты (при дефиците витамина С женщина ощущает постоянную усталость); витамин Д – обеспечивает нормальный рост и формирование костей у плода, а также его прием способствует профилактике рахита и остеопороза (при дефиците витамина Д у женщины развивается возбудимость и могут появиться судороги икроножных мышц); витамин Е – обеспечивает нормальный рост и растяжение матки, проводит профилактику анемии и мышечной слабости (дефицит витамина Е может провоцировать угрозу прерывания или преждевременные роды); витамин К – обеспечивает нормальную свертываемость крови (при его дефиците у женщины могут развиваться сильные кровотечения, а у плода – геморрагическая болезнь); витамин В₁ – обеспечивает энергией нервную систему и мышцы плода, а также поддерживает хороший сон у беременной женщины (при дефиците витамина В₁ может развиваться мышечная слабость, раздражительность и утомляемость); витамин В₂ – обеспечивает нормальный рост и развитие плода (при дефиците витамина В₂ у женщины возможно появление

дерматита, а у плода – пороков развития или преждевременных родов); витамин B_6 – обеспечивает нормальное формирование и функционирование ЦНС у плода и беременной женщины (при дефиците витамина B_6 развивается у женщины гестоз, а у новорожденных – судороги и повышенная возбудимость); витамин B_{12} – обеспечивает нормальное развитие нервной системы и процессы кроветворения у плода (при дефиците витамина B_{12} развивается анемия, тахикардия, общая слабость и головокружение у женщины); витамин PP – обеспечивает формирование нервной системы и мышечной ткани плода (при дефиците витамина PP женщина теряет аппетит, у нее появляются запоры и бледность кожных покровов); пантотеновая кислота (B_5) – обеспечивает сбалансированный синтез половых гормонов (при дефиците витамина B_5 у женщины могут выпадать и седеть волосы, а также шелушиться кожа); витамин Н – обеспечивает нормальный обмен жиров и углеводов (при дефиците витамина Н женщину беспокоит тошнота, плохой аппетит, сонливость и вялость).

Все перечисленные витамины особенно важны и необходимы беременной женщине для вынашивания и последующего рождения здорового ребенка, а также для сохранения собственного здоровья. Однако в каждый триместр беременности организм женщины особенно нуждается в каких-либо определенных витаминах, дефицит которых может привести к тяжелым акушерским осложнениям, таким как преждевременные роды, преэклампсия, пороки развития плода и т. д. Это связано с тем, что различные периоды роста и развития ребенка требуют различных витаминов, минералов и пластических веществ. В течение всего I триместра беременности (до 12-й нед. гестации включительно) необходимо принимать фолиевую кислоту по 400 мкг/сут вне зависимости от рациона питания. Причем врачи рекомендуют начинать прием фолиевой кислоты на этапе планирования беременности, поскольку небольшой запас этого витамина будет только полезен как будущей матери, так и плоду. Таким образом, принимать фолиевую кислоту необходимо с момента планирования беременности. Фолиевая кислота необходима для нормального зарощения канала спинного мозга у плода, а также для последующего нормального формирования его психических функций, т. е. данный витамин необходим для обеспечения нормальной структуры мозга плода и последующего формирования интеллекта.

В различные комплексные препараты для беременных входят витамины А, B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , B_{12} , С, D, Е, К, Н, фолиевая кислота в различных дозировках и комбинациях, в т. ч. новейшая биологически активная высоко усваиваемая форма фолиевой кислоты – Метафолин, прием которого особенно важен в первом триместре, в течение которого происходит закладка и правильное формирование всех органов. Наиболее часто витамины для беременных содержат витамины группы В, С, Е, Д и А. Витамины К и Н реже включаются в комплексные поливитаминные препараты, предназначенные для беременных. В некоторые препараты для беременных включают

не только витамины, но и микроэлементы. Наиболее часто в препаратах содержатся цинк, железо, кальций, селен, магний и йод.

Кроме того, у беременных и кормящих отмечается дефицит важных микро- и макроэлементов. Недостаток натрия (Na) сопровождается гипонатриемией и дисфункцией ЦНС, а калия (K) – гипокалиемией, нарушениями проведения нервных импульсов, снабжения головного мозга кислородом, мышечной сократимости и др. Дефицит кальция (Ca) приводит к кальциопеническим состояниям, магния (Mg) – к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы и гипомagneмическим судорогам, а также предрасполагает к повышенной подверженности стрессам, синдрому хронической усталости и головным болям [15–22]. Недостаточное поступление в организм меди (Cu) сопровождается не только признаками анемии, лейкопении и костной деминерализации, но и снижением показателей иммунного статуса, а также нарушениями формирования коллагена [2, 13, 23]. Низкий уровень потребления железа (Fe) является причиной снижения уровня иммунной резистентности, а выраженный дефицит Fe проявляется гипохромной анемией, мышечной слабостью, нарушениями вкуса и обоняния, патологическими изменениями структуры волос и ногтей, а также ухудшением сна. Имеются данные о нарушениях психомоторного и интеллектуального развития при недостатке Fe у детей грудного и раннего возраста [2, 23, 24]. При дефиците марганца (Mn) отмечаются недомогание, похудание, тошнота и/или рвота, замедление роста волос (с изменением их структуры и окраски). Также установлено, что около 80% беременных в мире испытывают цинковую недостаточность. Умеренный дефицит цинка ассоциируется с осложнениями во время родов, что в свою очередь может приводить к нежелательному исходу беременности. Кроме того, содержание цинка в организме матери во время беременности оказывает влияние на рост младенцев и уровень заболеваемости детей в младенческом возрасте [3, 12, 24].

Сравнительные обследования показали, что у кормящих женщин, регулярно принимавших поливитаминные препараты во время беременности и продолжавших их прием после рождения ребенка, содержание витаминов А, Е, С, B_2 в плазме крови находится на оптимальном уровне и значительно выше, чем у женщин, не принимавших витамины. Наличие нужного количества витаминов и минеральных веществ в организме женщины влияет не только на их содержание в грудном молоке, но и непосредственно на его количество. У женщин, чей рацион обогащен витаминами, молока в среднем в 1,85 раза больше, чем у женщин, не принимающих дополнительно микронутриенты [3, 6, 14].

Благоприятные исходы беременности, отсутствие осложнений, а также развитие плода и новорожденного во многом зависят от питания матери при гестации. Дефицит необходимых нутриентов, возникающий при беременности и кормлении грудью, обуславливает необходимость коррекции рациона питания женщины и назначения витаминно-минеральных комплексов [6, 21].

ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС

В настоящее время среди существующего разнообразия используемых в акушерстве витаминно-минеральных комплексов наибольшее распространение получил поливитаминный комплекс Элевит. Препарат Элевит Пронаталь доказал свою эффективность и безопасность применения в акушерской практике на длительном протяжении. Препарат содержит витамины, макро- и микроэлементы в строго сбалансированном, оптимальном для беременных количестве: 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента.

Витаминно-минеральный комплекс Элевит рекомендуется к применению перед зачатием, во время беременности и грудного вскармливания с целью восполнения дефицита витаминов и минералов в организме (в т. ч. после приема пероральных контрацептивов), что способствует подготовке к беременности, увеличивает вероятность здорового зачатия и обеспечивает оптимальное питание плода с самого начала беременности. Здоровый и крепкий малыш – это заветное желание каждой беременной женщины, и, чтобы его осуществить, важно правильно позаботиться об этом на каждом из этапов, но особенно в первом триместре. Ведь именно в этот период происходит формирование будущего организма, и важно сделать все, чтобы свести к минимуму возможные риски и защитить малыша от подстерегающих буквально на каждом шагу опасностей.

Начавшееся с момента оплодотворения яйцеклетки формирование эмбриона активно продолжается в течение первого триместра беременности. Другими словами, в этот период закладывается фундамент, на основе которого будет строиться и развиваться организм будущего малыша. И именно поэтому важно позаботиться о присутствии всех элементов уже с первых дней беременности. Одним из необходимых для будущей мамы элементов является фолиевая кислота, которая повышает в крови женщины уровень фолатов, играющих ключевую роль в этот период. Фолаты не только требуются для развития самого эмбриона, но также служат необходимым строительным материалом для развития плаценты.

Витаминно-минеральный комплекс Элевит представлен четырьмя видами.

Элевит 1 рекомендован для применения в период планирования беременности и в первом триместре. Один из наиболее важных компонентов Элевит 1 – метафолин, усовершенствованная форма фолиевой кислоты, которая усваивается лучше обычной, обеспечивая тем самым необходимый для здоровья будущей мамы и малыша уровень фолатов. Благодаря содержанию 400 мкг метафолина, а также железа, йода и витамина Д, Элевит способствует правильному формированию сердца и мозга ребенка, обеспечивая поддержку будущему организму уже с первых дней беременности. Для восполнения необходимого количества питательных элементов и витаминов женщине рекомендуется одна таблетка Элевита 1.

Элевит 2 – витаминно-минеральный комплекс для беременных в период с 13-й по 40-ю нед., который

благодаря содержанию фолиевой кислоты, железа и витамина Д способствует правильному формированию всех органов ребенка во II и III триместрах беременности. Именно он содержит два самых полезных типа Омега-3 (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая полиненасыщенные жирные кислоты) для строительства всех клеток организма. Все компоненты Элевит 2 содержатся в одной капсуле.

Элевит 3 применяется в период грудного вскармливания. Первые месяцы жизни ребенка – это период адаптации организма к новой реальности. Из дня в день организм малыша перестраивается и развивается в абсолютно новой для него среде. Детский организм меняется стремительно, и крайне важно успеть проследить за тем, чтобы обеспечить его всеми необходимыми элементами для полноценного развития мозга и зрения, ведь от их развития на данном этапе зависят дальнейшие достижения малыша.

Чтобы помочь гармоничному развитию малыша в период грудного вскармливания, создан специальный мультивитаминный комплекс для кормящих мам Элевит 3 с уникальной формулой. Кормление содержит важнейшие витамины и минералы, включая Омега-3, йод и витамин А. Помогая обогащать материнское молоко необходимыми микронутриентами, продолжает поддерживать ребенка после рождения, способствуя здоровому развитию головного мозга и зрения малыша.

Преимущества поливитаминов Элевит Пронаталь заключаются в том, что это единственный препарат с доказанной эффективностью в отношении профилактики возникновения врожденных дефектов. В составе препарата содержится фолиевая кислота в оптимальной дозе 800 мкг, что предупреждает развитие дефектов нервной трубки практически на 100%, снижает риск развития остальных пороков на 47%. Содержание железа в препарате (60 мг) соответствует требованиям ВОЗ для профилактики железодефицитных состояний при беременности, что способствует нормальному развитию ребенка и предупреждает развитие анемии у матери. Магний в количестве 100 мг способствует предупреждению преждевременного прерывания беременности, а оптимальное содержание витаминов группы В позволяет использовать препарат для профилактики или лечения рвоты беременных. Элевит Пронаталь рекомендован для применения у группы высокого риска гиповитаминоза, т. е. проводить диагностику недостаточности каждого отдельного витамина в большинстве случаев довольно трудоемко. К факторам риска по развитию дефицита витаминов относят: возраст женщин старше 35 лет, отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, индекс массы тела менее 18,5 кг/м² или более 30 кг/м², уровень гемоглобина ниже 120 г/л.

Женщинам с низким риском развития гиповитаминоза достаточно применения Элевит 1, 2 или 3 для покрытия увеличенных потребностей в витаминах и минералах.

Элевит рекомендуется применять по 1 таблетке в день женщинам до беременности (при принятии решения

о зачатии), далее на протяжении всей беременности и во время кормления грудью. Регулярный прием поливитаминного препарата способствует благоприятному протеканию беременности, хорошему состоянию и самочувствию будущей матери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, различные аспекты применения витаминно-минеральных комплексов при беременности

идеально сочетаются в составе комплексов Элевит, что позволяет широко рекомендовать его в качестве эффективного средства восполнения витаминов и микроэлементов с целью нормального физиологического течения беременности, родов и послеродового периода, профилактики развития акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов.



Поступила / Received 17.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021

Принята в печать / Accepted 18.03.2021

Список литературы

1. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Абрамова Т.В., Сокольников А.А., Гмошинская М.В., Кошелева О.В. и др. Витаминный статус беременных женщин, проживающих в московском регионе: влияние приема витаминно-минеральных комплексов. *Фарматека*. 2017;(3):41–45. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34504>.
2. Гуляев А.Е. Поливитамин для беременных: обзор рекомендаций, основанных на фактах доказательной медицины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(5):53–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22863213>.
3. Keats E.C., Haider B.A., Tam E., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub6.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 672 с.
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных и кормящих женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013;12(3):38–50. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/gynecology-obstetrics-and-perinatology/2013/volume-12-number-3/23548>.
6. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А. Особенности рационального питания и применения витаминно-минеральных комплексов у беременных и кормящих женщин. В: Захарова И.Н. (ред.). *Карманные рекомендации по педиатрии*. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ; 2019. С. 243–270.
7. Brown B., Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev*. 2020;78(10):813–826. doi: 10.1093/nutrit/nuz101.
8. Oh C., Keats E.C., Bhutta Z.A. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(2):491. doi: 10.3390/nu12020491.
9. Agopian A.J., Tinker S.C., Lupo P.J., Canfield M.A., Mitchell L.E. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(1):42–46. doi: 10.1002/bdra.23100.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К., Галустян А.Н., Курицына Н.А. О перспективах использования комбинаций фолиевой кислоты и активных фолатов для нутрициальной поддержки беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019;(4):87–94. doi: 10.18565/aig.2019.4.87-94.
11. Stamm R.A., Houghton L.A. Nutrient intake values for folate during pregnancy and lactation vary widely around the world. *Nutrients*. 2013;5(10):3920–3947. doi: 10.3390/nu5103920.
12. Castaño E., Piñuñuri R., Hirsch S., Ronco A.M. Folate and Pregnancy, current concepts: It is required folic acid supplementation? *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(2):199–206. doi: 10.4067/S0370-41062017000200001.
13. Радзинский В.Е. (ред.). *Прегавидарная подготовка: клинический протокол*. М.: Status Praesens; 2016. 80 с.
14. Bailey R.L., West K.P.Jr., Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2 Suppl):22–33. doi: 10.1159/000371618.
15. Bhutta Z.A., Salam R.A. Global nutrition epidemiology and trends. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(1 Suppl):19–27. doi: 10.1159/000345167.
16. Fekete K., Berti C., Trovato M., Lohner S., Dullemeijer C., Souverein O.W. et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutr J*. 2012;11:75. doi: 10.1186/1475-2891-11-75.
17. Hovdenak N., Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;164(2):127–132. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.06.020.
18. McKeating A., Farren M., Cawley S., Daly N., McCartney D., Turner M.J. Maternal folic acid supplementation trends 2009–2013. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(7):727–733. doi: 10.1111/aogs.12656.
19. Gomes S., Lopes C., Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr*. 2016;19(1):176–189. doi: 10.1017/S1368980015000555.
20. Flores A.L., Vellozzi C., Valencia D., Snieszek J. Global Burden of Neural Tube Defects, Risk Factors, and Prevention. *Indian J Community Health*. 2014;26(1 Suppl):3–5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26120254/>.
21. Lintas C. Linking genetics to epigenetics: The role of folate and folate-related pathways in neurodevelopmental disorders. *Clin Genet*. 2019;95(2):241–252. doi: 10.1111/cge.13421.
22. van Gool J.D., Hirche H., Lax H., De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018;80:73–84. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.05.004.
23. Серов В.Н. Информационное письмо Российского общества акушеров-гинекологов. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(2):84–88. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/informacionnoe_pismo_Rossiyskogo_obschestva_akusherov-ginekologov_1/#ixzz6peic7Ma6.
24. Lu W.P., Lu M.S., Li Z.H., Zhang C.X. Effects of multimicronutrient supplementation during pregnancy on postnatal growth of children under 5 years of age: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(2):e88496. doi: 10.1371/journal.pone.0088496.

References

1. Beketova N.A., Kodentsova V.M., Abramova T.V., Sokolnikov A.A., Gmoshinskaya M.V., Kosheleva O.V. et al. Vitamin status of pregnant women living in the Moscow region: the influence of vitamin-mineral complexes. *Pharmateca*. 2017;(3):41–45. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34504>.
2. Gulyaev A.E. Multivitamins for pregnant women: a review of evidence-based recommendations. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014;13(5):53–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22863213>.
3. Keats E.C., Haider B.A., Tam E., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub6.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and Reproductive Health*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 672 p. (In Russ.)
5. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamins in nutrition of pregnant and breastfeeding women. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2013;12(3):38–50 (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/gynecology-obstetrics-and-perinatology/2013/volume-12-number-3/23548>.
6. Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Lomova N.A. Features of rational nutrition and the use of vitamin and mineral complexes in pregnant and lactating women. In: Zakharova I.N. (ed.). *Pocket guidelines for pediatrics*. Moscow: GROUP REMEDIUM; 2019, pp. 243–270. (In Russ.)
7. Brown B., Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev*. 2020;78(10):813–826. doi: 10.1093/nutrit/nuz101.
8. Oh C., Keats E.C., Bhutta Z.A. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(2):491. doi: 10.3390/nu12020491.
9. Agopian A.J., Tinker S.C., Lupo P.J., Canfield M.A., Mitchell L.E. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(1):42–46. doi: 10.1002/bdra.23100.
10. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetraushvili N.K., Galustyan A.N., Kuritsyna N.A. On prospects for using combinations of folic acid and active folates for the

- nutritional support of pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(4):87–94. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.4.87-94.
11. Stamm R.A., Houghton L.A. Nutrient intake values for folate during pregnancy and lactation vary widely around the world. *Nutrients*. 2013;5(10):3920–3947. doi: 10.3390/nu5103920.
 12. Castaño E., Piñuñuri R., Hirsch S., Ronco A.M. Folate and Pregnancy, current concepts: It is required folic acid supplementation? *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(2):199–206. doi: 10.4067/S0370-41062017000200001.
 13. Radzinsky V.E. (ed.). *Pregavid preparation: clinical protocol*. Moscow: Status Praesens; 2016. 80 p. (In Russ.).
 14. Bailey R.L., West K.P.Jr., Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2 Suppl):22–33. doi: 10.1159/000371618.
 15. Bhutta Z.A., Salam R.A. Global nutrition epidemiology and trends. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(1 Suppl):19–27. doi: 10.1159/000345167.
 16. Fekete K., Berti C., Trovato M., Lohner S., Dullemeijer C., Souverein O.W. et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutr J*. 2012;11:75. doi: 10.1186/1475-2891-11-75.
 17. Hovdenak N., Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;164(2):127–132. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.06.020.
 18. McKeating A., Farren M., Cawley S., Daly N., McCartney D., Turner M.J. Maternal folic acid supplementation trends 2009–2013. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(7):727–733. doi: 10.1111/aogs.12656.
 19. Gomes S., Lopes C., Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr*. 2016;19(1):176–189. doi: 10.1017/S1368980015000555.
 20. Flores A.L., Vellozzi C., Valencia D., Sniezek J. Global Burden of Neural Tube Defects, Risk Factors, and Prevention. *Indian J Community Health*. 2014;26(1 Suppl):3–5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26120254/>.
 21. Lintas C. Linking genetics to epigenetics: The role of folate and folate-related pathways in neurodevelopmental disorders. *Clin Genet*. 2019;95(2):241–252. doi: 10.1111/cge.13421.
 22. van Gool J.D., Hirche H., Lax H., De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018;80:73–84. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.05.004.
 23. Serov V.N. Information letter of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *RMZH. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(2):84–88. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Informacionnoe_pismo_Rossiyskogo_obschestva_akusherov-ginekologov_1/#ixzz6peic7Ma6.
 24. Lu W.P., Lu M.S., Li Z.H., Zhang C.X. Effects of multimicronutrient supplementation during pregnancy on postnatal growth of children under 5 years of age: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(2):e88496. doi: 10.1371/journal.pone.0088496.

Вклад авторов

Написание текста – Михайлова О.И., Тютюнник В.И.

Обзор литературы – Мирзабекова Д.Д.

Перевод на английский язык – Тютюнник В.И., Кан Н.Е.

Анализ материала и редактирование – Кан Н.Е.

Contribution of authors

Text development – Olga I. Mikhailova, Victor L. Tyutyunnik

Literature review – Dzhamilia D. Mirzabekova

Translation into English – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan

Material analysis and editing – Natalia E. Kan

Информация об авторах:

Михайлова Ольга Игоревна, к.м.н., научный сотрудник института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; omikhaylova@gmail.com

Мирзабекова Джабулаевна, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Jamilya1705@yandex.ru

Кан Наталья Енгиновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; Authors ID: 624900; SPIN-код: 5378-8437; kan-med@mail.ru

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; главный врач, Перинатальный центр Европейского медицинского центра; 125040, Россия, Москва, ул. Правды, д. 15, стр. 1; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364; Authors ID: 213217; SPIN-код: 1963-1359; tioutiounnik@mail.ru

Information about the authors:

Olga I. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; omikhaylova@gmail.com

Dzhamilia D. Mirzabekova, Clinical Resident; Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Jamilya1705@yandex.ru

Natalia E. Kan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Science, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; Authors ID: 624900; kan-med@mail.ru

Victor L. Tyutyunnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of Research and Development Service, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Head Doctor, Perinatal Center European Medical Center; 15, Bldg. 1, Pravda St., Moscow, 125040, Russia; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015; Authors ID: 213217; tioutiounnik@mail.ru

Функциональный запор у беременных и родильниц

Е.С. Полушкина✉, ORCID: 0000-0002-1945-0154, epolushkina@mail.ru

И.Э. Григорян, ORCID: 0000-0003-4675-9568, irengrigorian96@yandex.ru

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

Резюме

Функциональный запор является привычной проблемой во время беременности и в послеродовом периоде. В последние годы специалисты уходят от классических общих определений запора, предпочитая персонализированную оценку изменения частоты дефекации у каждого пациента в отдельности. Данное состояние относится не только к медицинским проблемам, но и факторам, влияющим на качество жизни пациенток. Функциональный запор имеет полиэтиологическую природу, включающую физиологические анатомические изменения желудочно-кишечного тракта во время беременности, а также гормональные изменения. Своевременное выявление и коррекция данного состояния являются одной из важнейших составляющих ведения беременности врачом акушером-гинекологом. Многие специалисты отмечают недооцененность данной проблемы. Также отмечается отсутствие общепринятых объективных методов сбора данных об изменении характера и частоты дефекации у пациенток. В данном обзоре освещена актуальная информация по указанной тематике, приведены рекомендации по образу жизни во время беременности и в послеродовом периоде, немедикаментозной и медикаментозной коррекции констипации. Многие зарубежные и российские авторы отмечают эффективность применения препаратов на основе пикосульфата натрия, который за короткое время ускоряет пассаж кала. Пикосульфат натрия может применяться во втором и третьем триместрах и на протяжении всего послеродового периода и лактации. Комплексная коррекция факторов, провоцирующих функциональный запор, снижает риски развития заболеваний толстой кишки у беременных женщин и рожениц.

Ключевые слова: функциональный запор, констипация, беременность, послеродовый период, пикосульфат натрия

Для цитирования: Полушкина Е.С., Григорян И.Э. Функциональный запор у беременных и родильниц. *Медицинский совет.* 2021;(3):77–80. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-77-80.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional constipation during and after pregnancy

Evgeniya S. Polushkina✉, ORCID: 0000-0002-1945-0154, epolushkina@mail.ru

Iren E. Grigorian, ORCID: 0000-0003-4675-9568, irengrigorian96@yandex.ru

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

Abstract

Functional constipation is a common problem in pregnancy and postpartum period and is now considered not just a medical problem but also a factor influencing the quality of life. The frequency of defecation differs in people. Recent years specialists prefer personalized evaluation of the frequency of defecation for exact diagnostics of the condition, but not the classic definition. Functional constipation in pregnancy is caused by functional and anatomy changes of gastrointestinal tract and also by hormonal changes in pregnancy. Early diagnosis and correction of this pathology is one of the main objectives when managing normal pregnancy. This review covers current information on the theme, contains recommendations about the lifestyle during pregnancy and postpartum period and treatment options. Some foreign and Russian authors note the effectiveness of sodium picosulfate which accelerates the passage of the feces in a short time. It can be used during II and III trimesters of pregnancy as well as in the postpartum period and breastfeeding. Thus, complex correction of factors causing functional constipation decreases the risk of colon diseases as well as of all gastrointestinal tract in pregnant women and in the puerperium.

Keywords: functional constipation, constipation, pregnancy, postpartum period, sodium picosulfate

For citation: Polushkina E.S., Grigorian I.E. Functional constipation during and after pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(3):77–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-77-80.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональный запор, или констипация, является важной медицинской и социальной проблемой во время беременности и в послеродовом периоде. Функциональным считают запор, если отсутствует его связь

с известными генетическими, структурными или иными изменениями кишечника [1].

Под классическим определением запора подразумевается нарушение функции опорожнения кишечника со снижением количества дефекации менее 3 раз в неделю при наличии других субъективных симптомов [2].

Однако в последние годы многие специалисты отмечают, что клинически более значимо нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с физиологической индивидуальной нормой или в систематически недостаточном опорожнении кишечника, а не связь данного показателя с частотой опорожнения кишечника в неделю [3]. Стоит отметить, что запор как во время беременности, так и в послеродовом периоде, помимо медицинских проблем, влечет за собой снижение качества жизни и восприятие физического здоровья. Запор во время беременности среди состояний, отрицательно влияющих на повседневную жизнь пациенток, уступает только тошноте как наиболее распространенной желудочно-кишечной жалобе во время беременности.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К НАРУШЕНИЮ ПЕРИСТАЛЬТИКИ У БЕРЕМЕННЫХ

В практике акушера-гинеколога запоры наиболее часто ассоциируются со следующими состояниями: беременность, послеродовой период, миома матки, эндометриоз, пролапс гениталий, воспалительные заболевания органов малого таза, послеоперационный период [4].

Для объективной оценки наличия запора у пациентов в 2016 г. была разработана IV Римская классификация, включающая в себя критерии для объективной оценки наличия кишечных расстройств у пациентов.

Беременность предрасполагает к развитию запоров из-за физиологических и анатомических изменений желудочно-кишечного тракта и гормональных изменений. Запор в данных клинических случаях носит вторичный характер. Повышение уровня прогестерона во время беременности и снижение уровня гормона мотилина приводят к увеличению времени прохождения каловых масс через кишечник. Также наблюдается повышенное всасывание воды из кишечника, что вызывает пересыхание стула. Снижение физической активности матери и увеличение количества витаминов, в частности прием железа и кальция, могут еще больше способствовать запору [5]. Во II–III триместрах беременности вследствие увеличения матки может замедлиться поступательное движение кала. Запор может привести и к более серьезным осложнениям, таким как закупорка кишечника каловыми массами, но стоит отметить, что такие осложнения возникают редко [6].

В послеродовом периоде с запором связаны такие симптомы, как боль или дискомфорт, напряжение и твердый стул. Геморрой, боль в месте эпизиотомии, действие гормонов беременности и антикоагулянтных средств, используемых во время беременности, могут увеличить риск послеродового запора.

Запор при беременности и в послеродовом периоде может быть обусловлен дисфункцией тазового дна, которая проявляется в виде недержания мочи, гиперактивного мочевого пузыря или пролапса тазовых органов. Чрезмерное напряжение может повредить половой нерв и тем самым нарушить функцию мускулатуры тазового дна. Тяжелый запор может вызвать геморрой или выпадение

прямой кишки, а также способствовать пролапсу тазовых органов. С другой стороны, родовые травмы мышц тазового дна и анальных сфинктеров могут привести к послеродовым запорам [6].

О том, что беременность и послеродовой период являются одной из причин запоров, свидетельствуют данные многочисленных исследований. Согласно данным R. Cartwright et al., примерно две из пяти женщин во II–III триместрах и чуть более половины женщин в раннем послеродовом периоде сообщили о запорах (согласно IV Римским критериям) по сравнению с каждой пятой в сопоставимой по возрасту контрольной группе небеременных женщин [7]. Субъективная самооценка запора в исследуемых группах была значительно чаще, чем при оценке с использованием индекса функции кишечника. Отмечалась самая высокая частота запоров (57%) в первые дни после кесарева сечения. При родах через естественные родовые пути в два раза реже встречалась клиника функционального запора по сравнению с женщинами после экстренного или планового кесарева сечения (9% по сравнению с 15%).

Кроме того, большое значение в развитии запоров играют образ жизни, привычки, социальный статус. G.H. Shin et al. проводили исследование с июля 2012 г. по январь 2014 г. среди женщин на сроке беременности 37–41 нед. в четырех больницах Шанхая. В исследование были включены 1 698 беременных. Проводился анализ следующих факторов: образа жизни, пищевых привычек, психологического анамнеза, анамнеза дефекации за 6 мес. до беременности и процесса дефекации после беременности. У беременных женщин старше 35 лет с индексом массы тела до беременности более 24, получивших высшее образование и ведущих сидячий образ жизни, чаще наблюдались функциональные запоры [6].

Ряд исследователей отмечает важность поведенческих факторов в развитии запора у беременных. Работа A. Sultan et al. была направлена на оценку эффективности использования биде перед дефекацией для уменьшения тяжести запоров и улучшения качества жизни во время беременности [8]. В исследование было включено 60 беременных: экспериментальная группа (n = 30) и контрольная группа (n = 30) с ведением карт самоконтроля, шкалы оценки запора при беременности и шкалы качества жизни. Авторы отмечали статистически значимые отличия между средними баллами оценки запоров при беременности в экспериментальной группе, использующей биде. В данной группе беременные с тяжелым запором отмечали лишь «некоторые проблемы» при дефекации. Помимо этого, статистически значимые улучшения наблюдались в экспериментальной группе по всем подшкалам шкалы качества жизни, за исключением подшкалы удовлетворенности [8].

ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ

Таким образом, в профилактике запоров и улучшении качества жизни беременных женщин важными являются проведение тренингов по причинам запоров и предо-

ставление со стороны врача-акушера-гинеколога информации о методах контроля функциональных запоров и важности поведенческих факторов в их возникновении.

При необходимости назначения медикаментозной терапии для клинициста важно понимание эффективности и безопасности лечения запора во время беременности, а также для предотвращения послеродового запора.

Среди препаратов и пищевых добавок для медикаментозной терапии функциональных запоров можно отметить натуральные волокна (агенты, формирующие объем), докюзат натрия (размягчитель стула), минеральные масла (слабительные для смазки), макрогол (полиэтиленгликоль, ПЭГ), сахара и сахарные спирты (осмотические слабительные), а также антрахиноны и дифенольные слабительные (стимулирующие слабительные). Данные средства рекомендованы для лечения запоров у беременных женщин вследствие отсутствия тератогенного воздействия на плод и противопоказаний при кормлении грудью. При этом стоит отметить, что зачастую категории риска для этих веществ, принимаемых во время беременности и кормления грудью, являются результатом отсутствия исследований, а не доказательной информацией. Поэтому определение категории риска не всегда помогает в принятии решения о выборе слабительного.

Во время беременности необходимо более тщательно подходить к вопросу выбора слабительных препаратов. В I триместре рекомендуется соблюдать диетотерапию и корректирование образа жизни и физических нагрузок. При необходимости назначения слабительных средств в I триместре рекомендуются препараты с макроголом или лактулозой. Препаратом выбора для II, III триместра, послеродового периода и всего периода грудного кормления является слабительное средство, содержащее пикосульфат натрия, обладающее высокой эффективностью [9].

Пикосульфат натрия относится к группе слабительных средств, стимулирующих функцию кишечника. Он имеет ряд преимуществ перед препаратами из своей и других групп. Это контактное слабительное средство триариаметановой группы, которое активируется только в толстой кишке под действием бактериальных сульфатаз. Препарат стимулирует чувствительные нервные окончания слизистой оболочки, усиливая моторику. При курсовом лечении стимулирует рост и метаболическую активность нормальной (облигатной) микрофлоры кишечника. Обладает мягким предсказуемым эффектом, что дает беременной женщине возможность планировать свой день.

Принцип действия препарата заключается в следующем. В дистальном отделе толстого кишечника происходит гидролизация пикосульфата натрия с образованием активного метаболита бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метана, который вызывает раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника и усиливает его перистальтику. В просвете толстой кишки происходит накопление воды и электролитов, что приводит к размягчению кала и стимуляции акта дефекации [10].

Одни из масштабных обзорных исследований по оценке эффективности и безопасности вмешательств (медикаментозных и немедикаментозных) для лечения запора во время беременности были проведены группой исследователей с поиском данных в Регистре исследований по беременности и родам Кокрейновской библиотеки, на сайте ClinicalTrials.gov и на платформе Международного реестра клинических испытаний ВОЗ (ICTRP). Также в поиск были включены исследования открытых источников. Авторы оценили опубликованные, неопубликованные и текущие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), кластерные РКИ, оценивающие вмешательства (медикаментозные и немедикаментозные) при запорах во время беременности, а также сравнили данные по экспериментальным и контрольным (плацебо или отсутствие лечения) группам. По результатам обзора авторы отмечают, что различные исследования отмечали об изменениях одних и тех же симптомов по-разному, при этом не было выявлено никаких сравнительных данных по боли при дефекации, частоте и консистенции стула. Кроме того, не было значительной разницы в удовлетворенности женщин по качеству жизни, обезвоживанию, электролитному дисбалансу, острой аллергической реакции или астме. При этом отмечалось, что прием продуктов с повышенным содержанием клетчатки (или пищевых добавок) увеличивал частоту дефекации и приводил к изменению консистенции стула (твердый стул уменьшился на 11–14%, нормальный стул увеличился на 5–10%, а жидкий стул увеличился на 0–6%). Авторы отмечают, что недостаточно информации для всесторонней оценки эффективности и безопасности вмешательств (медикаментозных и немедикаментозных) для лечения запора во время беременности из-за ограниченности данных (несколько исследований с небольшим размером выборки и отсутствием метаанализов) [11].

В другом исследовании группой авторов проведена оценка эффективности и безопасности вмешательств по профилактике послеродового запора. Проанализированы данные 1 208 женщин в послеродовом периоде, которые принимали слабительные средства, в сравнении с группой плацебо. В результате анализа данных авторы не выявили исследований, оценивающих образовательные или поведенческие вмешательства, а также оценку боли или напряжения при дефекации, консистенции стула, частоту послеродовых запоров, время до первого испражнения после родов и побочные эффекты, вызванные оперативным вмешательством, такие как тошнота или рвота, боль и газы [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, функциональный запор является достаточно распространенной и отчасти недооцененной проблемой во время беременности и в послеродовом периоде, приводящей в ряде случаев к осложнениям и ухудшающей качество жизни женщины. Своевременная диагностика, рекомендации по коррекции образа жизни,

отдельных привычек и в ряде случаев лекарственная терапия, безопасная для применения во время беременности и после родов, позволяют значительно улучшить состояние женщины, способствуют профилактике развития и прогрессирования патологии толстого

кишечника и других органов желудочно-кишечного тракта.



Поступила / Received 02.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2021
Принята в печать / Accepted 18.03.2021

Список литературы

1. Минускин О.Н. Функциональный запор: рекомендации по диагностике и лечению. *РМЖ. Гастроэнтерология*. 2016;(11):703–707. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Funkcionalnyy_zapor_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu/#ixzz6q8PVboAi.
2. Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Хронический запор: проблемы терапии. *Врач*. 2011;(4):24–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15635022>.
3. Мурашкин В.В., Лебедева А.А., Вотякова Н.В. Амбулаторное ведение беременных, страдающих запорами. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004;3(4):85–88. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9932685>.
4. Логутова Л.С., Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б. Новые возможности в лечении беременных с эпизодическими запорами. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):88–91. doi: 10.17116/rosakush20181805188.
5. Trottier M., Erebara A., Bozzo P. Treating constipation during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2012;58(8):836–838. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22893333/>.
6. Shin G.H., Toto E.L., Schey R. Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):521–530. doi: 10.1038/ajg.2015.76.
7. Johannessen H.H., Cartwright R. Constipation during and after pregnancy. *BIOG*. 2020. doi: 10.1111/1471-0528.16603.
8. Alan S., Gozuyesil E., Surucu S.G. The Effect of Bidet Use on Severity of Constipation and Quality of Life Among Pregnant Women. *Yonago Acta Med*. 2020;63(3):205–213. doi: 10.33160/yam.2020.08.011.
9. Gharehbaghi K., Gharehbaghi D.R., Wierani F., Sliutz G. Treatment of Chronic Functional Constipation during Pregnancy and Lactation. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2016;220(1):9–15. doi: 10.1055/s-0035-1554626.
10. Kim D.H., Hyun S.H., Shim S.B., Kobashi K. The role of intestinal bacteria in the transformation of sodium picosulfate. *Jpn J Pharmacol*. 1992;59(1):1–5. doi: 10.1254/jpp.59.1.
11. Rungsiprakarn P., Laopaiboon M., Sangkomkarnhang U.S., Lumbiganon P., Pratt J.J. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD011448. doi: 10.1002/14651858.CD011448.pub2.
12. Turawa E.B., Musekiwa A., Rohwer A.C. Interventions for preventing postpartum constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(8):CD011625. doi: 10.1002/14651858.CD011625.pub3.

References

1. Minushkin O.N. Functional constipation: diagnostic and treatment recommendations. *RMZh. Gastroenterologiya = RMJ. Gastroenterology*. 2016;(11):703–707. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Funkcionalnyy_zapor_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu/#ixzz6q8PVboAi.
2. Samsonov A., Kucheryavyy Yu., Andreyev N. Chronic constipation: problems of therapy. *Vrach = The Doctor*. 2011;(4):24–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15635022>.
3. Murashkin V.V., Lebedeva A.A., Votyakova N.V. Outpatient management of pregnant women suffering from constipation. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2004;3(4):85–88. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9932685>.
4. Logutova L.S., Novikova S.V., Tsivtsivadze E.B. New opportunities in the treatment of pregnant women with episodic constipation. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(5):88–91. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush20181805188.
5. Trottier M., Erebara A., Bozzo P. Treating constipation during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2012;58(8):836–838. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22893333/>.
6. Shin G.H., Toto E.L., Schey R. Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):521–530. doi: 10.1038/ajg.2015.76.
7. Johannessen H.H., Cartwright R. Constipation during and after pregnancy. *BIOG*. 2020. doi: 10.1111/1471-0528.16603.
8. Alan S., Gozuyesil E., Surucu S.G. The Effect of Bidet Use on Severity of Constipation and Quality of Life Among Pregnant Women. *Yonago Acta Med*. 2020;63(3):205–213. doi: 10.33160/yam.2020.08.011.
9. Gharehbaghi K., Gharehbaghi D.R., Wierani F., Sliutz G. Treatment of Chronic Functional Constipation during Pregnancy and Lactation. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2016;220(1):9–15. doi: 10.1055/s-0035-1554626.
10. Kim D.H., Hyun S.H., Shim S.B., Kobashi K. The role of intestinal bacteria in the transformation of sodium picosulfate. *Jpn J Pharmacol*. 1992;59(1):1–5. doi: 10.1254/jpp.59.1.
11. Rungsiprakarn P., Laopaiboon M., Sangkomkarnhang U.S., Lumbiganon P., Pratt J.J. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD011448. doi: 10.1002/14651858.CD011448.pub2.
12. Turawa E.B., Musekiwa A., Rohwer A.C. Interventions for preventing postpartum constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(8):CD011625. doi: 10.1002/14651858.CD011625.pub3.

Вклад авторов

Концепция статьи – Полушкина Е.С., Григорян И.Э.

Написание текста – Григорян И.Э., Полушкина Е.С.

Обзор литературы – Григорян И.Э.

Перевод на английский язык – Григорян И.Э.

Анализ материала – Полушкина Е.С., Григорян И.Э.

Contribution of authors

Concept of the article – Evgeniya S. Polushkina, Iren E. Grigorian

Text development – Iren E. Grigorian, Evgeniya S. Polushkina

Literature review – Iren E. Grigorian

Translation into English – Iren E. Grigorian

Material analysis – Evgeniya S. Polushkina, Iren E. Grigorian

Информация об авторах:

Полушкина Евгения Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; epolushkina@mail.ru

Григорян Ирэн Эдуардовна, клиническийординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; irengrigorian96@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeniya S. Polushkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; epolushkina@mail.ru

Iren E. Grigorian, Clinical Resident, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; irengrigorian96@yandex.ru

Особенности течения пуэрперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком

Н.Ф. Хворостухина✉, ORCID: 0000-0002-5864-3397, Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Н.Н. Степанова, ORCID: 0000-0001-6045-5355

Д.А. Новичков, ORCID: 0000-0001-6945-835X

А.А. Силкина, ann_silkina@mail.ru

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Резюме

Введение. Преждевременные роды (ПР), осложненные преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), продолжают оставаться в центре внимания акушеров-гинекологов и неонатологов в связи с высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности.

Цель исследования: выявить особенности течения пуэрперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком.

Материалы и методы. Проведено одномоментное когортное сравнительное исследование течения и исходов ПР, осложненных ПРПО и безводным промежутком более 12 ч (1-я группа: n = 153), и спонтанных ПР при безводном промежутке менее 12 ч (2-я группа: n = 408). Подробно изучены анамнестические данные, особенности течения беременности, родов, послеродового периода, осложнения пуэрперия и заболеваемость новорожденных.

Результаты и обсуждение. Беременность в 1-й группе значительно чаще протекала на фоне острых респираторных заболеваний (ОРВИ – в 2 раза), кольпита (в 2,6 раза), чаще осложнялась угрожающим прерыванием (в 1,3 раза), развитием истмико-цервикальной недостаточности (в 1,3 раза) и хориоамнионита (в 5,7 раза). Установлено, что в группе пациенток с длительным безводным промежутком статистически значимо в послеродовом периоде повышался риск развития гипертермии (в 2 раза – до 49,7%), субинволюции матки (в 1,5 раза – до 25,5%), позднего гипотонического кровотечения (в 13 раз – до 6,5%), эндометрита (в 4 раза – до 3,9%), увеличивая вероятность генерализации инфекции и гистерэктомии до 1,3%.

Заключение. Результаты проведенного исследования еще раз подтвердили негативное влияние длительного безводного промежутка на заболеваемость новорожденных при ПР. Кроме того, получены данные о повышении риска реализации гнойно-септической инфекции в пуэрпериальном периоде после ПР, осложненных ПРПО и длительным безводным промежутком. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области для разработки комплекса диагностических и лечебных мероприятий по прогнозированию и предупреждению осложнений пуэрперия при протолонировании беременности, осложненной ПРПО.

Ключевые слова: преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, длительный безводный промежуток, гнойно-септические заболевания, осложнения пуэрперия

Для цитирования: Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Новичков Д.А., Силкина А.А. Особенности течения пуэрперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком. *Медицинский совет.* 2021;(3):82–88. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-82-88.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of puerperium in preterm birth with a long anhydrous interval

Nataliya F. Khvorostukhina✉, ORCID: 0000-0002-5864-3397, Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Natalya N. Stepanova, ORCID: 0000-0001-6045-5355

Denis A. Novichkov, ORCID: 0000-0001-6945-835X

Anna A. Silkina, ann_silkina@mail.ru

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Introduction. Preterm birth (PR), complicated by premature rupture of the fetal membranes (PRPO), continues to be the focus of attention of obstetricians-gynecologists and neonatologists, due to high rates of perinatal morbidity and mortality.

The purpose of the study: to identify the features of the course of puerperium in preterm birth with a long anhydrous interval.

Material and methods. A single-stage cohort comparative study of the course and outcomes of PR complicated by PRPO and an anhydrous interval of more than 12 hours (group 1: n = 153) and spontaneous PR with an anhydrous interval of less than 12 hours (group 2: n = 408) has been conducted. Anamnestic data, peculiarities of pregnancy, childbirth, postpartum period, complications of puerperium and morbidity of newborns have been studied in detail.

Results and discussion. Pregnancy in group 1 was significantly more likely to occur against the background of acute respiratory

diseases (ARVI – 2 times), colpitis (2.6 times), more often complicated by threatening termination (1.3 times), the development of isthmic-cervical insufficiency (1.3 times) and chorioamnionitis (5.7 times). It has been found that in the group of patients with a long anhydrous interval, the risk of hyperthermia (2 times – up to 49.7%), subinvolution of the uterus (1.5 times – up to 25.5%), late hypotonic bleeding (13 times – up to 6.5%), endometritis (4 times – up to 3.9%) increased significantly in the postpartum period, increasing the probability of generalization of infection and hysterectomy to 1.3%.

Conclusion. The results of the study once again have confirmed the negative impact of a long anhydrous interval on the incidence of newborns with PR. In addition, data have been obtained on an increased risk of purulent-septic infection in the puerperal period after PR, complicated by PRPO and a long anhydrous interval. All of the above indicates the need for further research in this area to develop a set of diagnostic and therapeutic measures to predict and prevent complications of puerperium during prolonged pregnancy complicated by PRPO.

Keywords: premature birth, premature rupture of fetal membranes, prolonged anhydrous interval, purulent-septic diseases, complications of puerperium

For citation: Khvorostukhina N.N., Stepanova N.N., Novichkov D.A., Silkina A.A. Features of the course of puerperium in preterm birth with a long anhydrous interval. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):82–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-82-88.

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

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды (ПР), осложненные преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), продолжают оставаться в центре внимания акушеров-гинекологов и неонатологов в связи с высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности при отсутствии тенденции к их снижению [1–5]. По данным литературы, ПРПО достигает 38–51% от общего числа всех ПР [6, 7].

Весомое значение среди этиологических факторов этого осложнения гестации принадлежит наличию инфекционного агента в нижних отделах генитального тракта, который приводит к субклинической внутриамниотической инфекции и непосредственно отражается на состоянии беременной и новорожденного [6, 8–10]. В настоящее время большое количество работ посвящено изучению влияния длительного безводного промежутка на развитие плода и эффективности проведения профилактических мероприятий в отношении неонатального сепсиса [4, 6, 8, 11, 12]. Вместе с тем риск для матери при пролонгировании недоношенной беременности с ПРПО связан, прежде всего, с появлением симптомов хориоамнионита (13–60%), который является абсолютным показанием к быстрому родоразрешению, в т. ч. путем операции кесарева сечения, и негативно отражается на течении послеродового периода [3, 6, 13].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями и протоколом ведения ПР с ПРПО при сроках гестации до 34 нед. следует придерживаться выжидательной тактики с проведением токолитической, антибактериальной терапии и профилактики респираторного дистресс-синдрома плода [6, 14, 15]. При этом антибиотикопрофилактику рекомендуется начинать сразу после постановки диагноза ПРПО и продолжать до рождения ребенка (в случае задержки родов она может быть ограничена 7–10 сут.). Проведение каких-либо профилактических мероприятий в послеродовом периоде у этой категории родильниц, согласно существующим стандартам, не предусмотрено.

Следует также отметить появление в последние годы публикаций о нецелесообразности пролонгирования беременности при ПРПО более 28 нед., которое не снижает частоту тяжелых неонатальных инфекционных осложнений. С другой стороны, по мнению большинства исследователей, увеличение безводного промежутка способствует росту гнойно-септических инфекций (ГСИ) у родильниц – одной из главных причин материнских потерь [2, 13, 16].

Цель исследования: выявить особенности течения пuerперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели проведено одномоментное когортное сравнительное исследование по данным Перинатального центра ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №8» за период 2014–2015 гг. За двухлетний период всего было зарегистрировано 10 343 родов, из них ПР – 1 009 (9,75%). В 1-ю группу включены 153 пациентки с ПР, осложненными ПРПО и безводным промежутком более 12 ч, во 2-ю группу (n = 408) – с ПР и продолжительностью безводного промежутка менее 12 ч. Критерии включения в 1-ю и 2-ю группы: одноплодная беременность, завершившаяся ПР в сроки гестации от 22 до 36,6 нед., с ПРПО и безводным промежутком более 12 ч (1-я группа) или со спонтанными ПР при безводном промежутке менее 12 ч (2-я группа). Критерии исключения: многоплодная беременность или наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий, оперативное родоразрешение в связи с тяжелой преэклампсией, преждевременной отслойкой или предлежанием плаценты, выраженная генитальная и экстрагенитальная патология у матери, врожденные пороки развития плода. Исследование проводилось с одобрения этического комитета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского и после получения добровольного информированного согласия женщин. Обследование и лечение беременных и родильниц в группах осуществ-

влялось в соответствии со стандартами, утвержденными МЗ РФ (приказ №572н). Подробно были изучены анамнестические данные, особенности течения беременности, родов, послеродового периода, осложнения пуэрперия и заболеваемость новорожденных.

Для статистического анализа использованы программы Excel MS Office и Statistica 6.0. Проверка гипотезы на нормальность исходных данных выполнена с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты представляли в виде средних значений (М) и стандартного отклонения (SD). При оценке качественных показателей вычислялись абсолютные и относительные частоты

● **Таблица 1.** Общая характеристика групп
● **Table 1.** General characteristics of groups

Показатель	1-я (n = 153)		2-я (n = 408)		p ¹⁻²
Возраст, лет – M (SD)	27,8 (6,9)		28,5 (7,4)		0,94
Распределение по срокам гестации					
	n	%	n	%	
22–27,6 нед.	29	19,0	2	0,5	<0,001
28–30,6 нед.	49	32,0	31	7,6	<0,001
31–33,6 нед.	53	34,6	81	19,9	<0,001
34–36,6 нед.	22	14,4	294	72,0	<0,001
Акушерско-гинекологический анамнез					
Первородящие	109	71,2	187	45,8	<0,001
Повторнородящие	44	28,8	221	54,2	<0,001
Преждевременные роды в анамнезе	16	10,5	59	14,5	0,21
Аборты	8	5,2	40	9,8	0,08
Самопроизвольный / несостоявшийся выкидыш	61	39,9	105	25,7	0,002
Воспалительные заболевания половых органов	58	37,9	173	42,4	0,34
Цервикальная патология	38	24,8	66	16,2	0,02
Миома матки	11	7,2	19	4,7	0,24
Бесплодие	18	11,8	23	5,6	0,01
Экстрагенитальные заболевания					
Заболевания системы кровообращения	30	19,6	86	21,1	0,70
Заболевания щитовидной железы	29	19,0	67	16,4	0,48
Заболевания желудочно-кишечного тракта	39	25,5	58	14,2	0,002
Заболевания мочевыделительной системы	46	30,1	82	20,1	0,01
Хронический тонзиллит	40	26,1	73	17,9	0,03
Ожирение	31	20,3	75	18,4	0,61

наблюдений (n, %). Различия между двумя средними значениями параметров оценивали по t-критерию Стьюдента, качественными – по критерию χ^2 Фишера (статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток, включенных в исследование, находился в интервале от 19 до 40 лет, при отсутствии статистической разницы значений среднего возраста в группах (табл. 1). В то же время ПР с ПРПО и длительным безводным промежутком (1-я группа) значительно преобладали в сроки гестации до 34 нед., что согласуется с современными требованиями клинических рекомендаций [6, 8]. А во 2-й группе удельный вес ПР в интервале от 34 до 36,6 нед. превышал аналогичный показатель 1-й группы в 5 раз.

Детальное изучение анамнестических данных показало существенное преобладание в 1-й группе первородящих женщин (71,2%; $p < 0,001$). При этом первая беременность в этой группе прослежена лишь у 26,1% ($n = 40$), а во 2-й – у 15,2% ($n = 62$) ($p = 0,003$). Следует отметить, что по частоте перенесенных искусственных абортов и ПР в анамнезе мы не выявили статистических различий в группах (табл. 1). Отсутствовала существенная разница показателей встречаемости в 1-й и 2-й группах хронических воспалительных заболеваний половых органов и миомы матки. Однако в 1-й группе значительно чаще в сравнении с показателями 2-й группы прослеживались бесплодие (в 2 раза), цервикальная патология (в 1,5 раза) и самопроизвольный/несостоявшийся выкидыш (в 1,5 раза). Кроме того, у пациенток 1-й группы выявлено статистически значимое увеличение в анамнезе очагов хронической инфекции в виде заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, холецистит, панкреатит – в 1,8 раза), мочевыделительной системы (цистит, хронический пиелонефрит – в 1,5 раза) и хронического тонзиллита – в 1,5 раза (табл. 1). Полученные данные согласуются с мнением многих ученых о весомом значении среди предрасполагающих факторов риска ПР, в т. ч. и ПРПО, хронических воспалительных заболеваний, невынашивания беременности и генитальной патологии [17–19].

При анализе особенностей течения настоящей беременности мы не обнаружили статистически значимых отличий в частоте встречаемости в группах токсикоза I половины, многоводия, гестационного пиелонефрита и анемии (табл. 2).

Вместе с тем было установлено, что в 1-й группе значительно чаще беременность протекала на фоне острых респираторных заболеваний (ОРВИ – в 2 раза), кольпита (в 2,6 раза), осложнялась угрожающим выкидышем при сохранении признаков угрожающего прерывания беременности во II половине гестации (в 1,3 раза), развитием истмико-цервикальной недостаточности (в 1,3 раза) и хориоамнионита (в 5,7 раза); в то время как у пациенток 2-й группы существенно возрастала вероятность диагностики нарушений маточно-плацентарного кровотока.

ка (в 2,8 раза), задержки роста плода (в 1,7 раза), маловодия (в 1,4 раза), гестационной артериальной гипертензии и умеренной преэклампсии ($p < 0,001$) (табл. 2). Полученные сведения подтверждают существующее положение о том, что появление этих синдромов, в большей степени у пациенток 2-й группы, обусловлено морфо-

● **Таблица 2.** Течение беременности и родоразрешение в группах

● **Table 2.** Pregnancy and delivery in groups

Показатель	1-я (n = 153)		2-я (n = 408)		p ¹⁻²
	n	%	n	%	
Особенности течения беременности					
Токсикоз I половины	30	19,6	86	21,1	0,70
Угрожающий выкидыш	79	51,6	170	41,7	0,04
Угроза прерывания беременности во II половине гестации	86	56,2	174	42,6	0,005
Нарушения маточно-плацентарного кровотока	19	12,4	143	35,0	<0,001
Задержка роста плода	12	7,8	75	18,4	0,003
Многоводие	9	5,9	41	10,1	0,12
Маловодие	54	35,3	196	48,0	0,007
Истмико-цервикальная недостаточность	63	41,2	129	31,6	0,03
Гестационная артериальная гипертензия	0	0,0	94	23,0	<0,001
Преэклампсия умеренная	0	0,0	96	23,5	<0,001
Гестационный пиелонефрит	23	15,0	40	9,8	0,08
Кольпит	77	50,3	78	19,1	<0,001
Хориоамнионит	57	37,3	27	6,6	<0,001
Анемия	68	44,4	163	40,0	0,34
Острые респираторные заболевания	38	24,8	49	12,0	<0,001
Варианты родоразрешения и осложнения родового акта					
Роды через естественные родовые пути	128	83,7	161	39,5	<0,001
Аномалии родовой деятельности	17	11,1	96	23,5	0,002
Острый дистресс плода	6	3,9	72	17,6	<0,001
Кесарево сечение	25	16,3	247	60,5	<0,001
Продолжительность безводного промежутка до 12 ч	0	0,0	408	100,0	<0,001
от 16 до 48 ч	22	14,4	0	0,0	<0,001
от 3 до 8 сут.	75	49,0	0	0,0	<0,001
от 9 сут. и более	56	36,6	0	0,0	<0,001

функциональной недостаточностью плаценты, которая является одним из компонентов запуска спонтанной родовой деятельности и прекращения беременности [20–23]. А преждевременные роды, осложненные ПРПО, чаще ассоциируются с восходящим инфицированием плодных оболочек и амниона [24–26] на фоне преваляирования очагов хронической инфекции, ОРВИ, анемии, кольпита и хориоамнионита, которые значительно чаще констатировались в 1-й группе.

Родоразрешение через естественные родовые пути при ПР, по нашим данным, статистически значимо возрастало в 1-й группе (в 2 раза – до 83,7%) (табл. 2). При этом нарушения сократительной деятельности матки и острый дистресс плода в родах в этой группе фиксировались значительно реже. А удельный вес операции кесарева сечения был ниже показателя 2-й группы в 3,7 раза.

Следует также отметить, что продолжительность безводного промежутка при ПР в 1-й группе варьировала от 16 ч до 28 сут. Максимальные сроки пролонгирования беременности (более 9 сут.) при ПРПО чаще приходились на интервалы 22–27,6 нед. (86,2%) и 28–30,6 нед. (63,3%), а по мере увеличения срока гестации наблюдалось снижение частоты использования выжидательной тактики, и в 34–36,6 нед. время безводного промежутка у большинства женщин не превышало 48 ч (90,9%) (табл. 3).

● **Таблица 3.** Продолжительность безводного промежутка и родоразрешение в зависимости от срока гестации при ПР, осложненных ПРПО

● **Table 3.** Duration of the waterless interval and delivery depending on the gestation period for PR complicated by PRPO

Показатель	1-я группа (n = 153) Срок гестации (недели)				p
	22–27,6 (n = 29)	28–30,6 (n = 49)	31–33,6 (n = 53)	34–36,6 (n = 22)	
	1	2	3	4	
Продолжительность безводного промежутка от 16 до 48 ч, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	3 (5,7)	20 (90,9)	$p_{1-2} = 0,44$ $p_{1-3} = 0,19$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,35$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
от 3 до 8 сут., n (%)	4 (13,8)	17 (34,7)	39 (73,6)	2 (9,1)	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,61$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,03$ $p_{3-4} < 0,001$
от 9 сут. и более, n (%)	25 (86,2)	31 (63,3)	11 (20,7)	0 (0,0)	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,02$
Кесарево сечение, n (%)	2 (6,9)	12 (24,5)	10 (18,9)	1 (4,5)	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,14$ $p_{1-4} = 0,72$ $p_{2-3} = 0,49$ $p_{2-4} = 0,045$ $p_{3-4} = 0,11$

Таблица 4. Осложнения пуэрперия и заболеваемость новорожденных в группах

Table 4. Complications of puerperium and morbidity of newborns in groups

Показатель	1-я (n = 153)		2-я (n = 408)		p ¹⁻²
	n	%	n	%	
Особенности течения послеродового периода					
Гипертермия	76	49,7	102	25,0	<0,001
Субинволюция матки при сонографии	39	25,5	69	16,9	0,02
Позднее гипотоническое кровотечение	10	6,5	2	0,5	<0,001
Инфильтрация швов на матке/промежности	18	11,8	37	9,1	0,34
Эндометрит	6	3,9	4	1,0	0,02
Генерализация инфекции (гистерэктомия)	2	1,3	0	0,0	0,02
Заболеваемость новорожденных					
Недостаточность питания и замедление роста	14	9,2	78	19,1	0,005
Неонатальная желтуха	99	64,7	183	44,9	0,42
Внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении	121	79,1	114	27,9	<0,001
Респираторный дистресс-синдром	85	55,6	36	8,8	<0,001
Внутриутробная пневмония	64	41,8	114	27,9	0,002
Нарушения церебрального статуса	136	88,9	117	28,7	<0,001

Кроме того, вероятность оперативного родоразрешения при ПР, осложненных ПРПО и длительным безводным промежутком, в нашем исследовании статистически значимо возрастала только в сроки 28–30,6 нед. в сравнении с частотой выполнения кесарева сечения в периоды гестации 22–27,6 и 34–36,6 нед. (табл. 3).

Среди показаний к операции кесарева сечения в 1-й группе (n = 25) отмечены: критическое снижение индекса амниотической жидкости при сонографии (28%), признаки хориоамнионита (20%) и острого дистресса плода (24%) при отсутствии условий для быстрого родоразрешения, слабость родовой деятельности (20%), сочетание актив-

ной родовой деятельности при наличии рубца на матке (8%). Во 2-й группе показаниями к операции (n = 247) являлись: аномалии родовой деятельности (38,1%), острый дистресс плода в родах (29,1%), рубец на матке (11,7%), плацентарная недостаточность в стадии суб- и декомпенсации в сочетании с задержкой роста плода 2–3-й степени (13,4%) и хориоамнионит (7,7%).

При изучении особенностей течения послеродового периода обращала на себя внимание более высокая частота осложнений пуэрперия в 1-й группе (табл. 4).

В группе пациенток с длительным безводным промежутком статистически значимо в послеродовом периоде повышался риск развития гипертермии (в 2 раза – до 49,7%), субинволюции матки (в 1,5 раза – до 25,5%), позднего гипотонического кровотечения (в 13 раз – до 6,5%), эндометрита (в 4 раза – до 3,9%), увеличивая вероятность генерализации инфекции и гистерэктомии до 1,3%. Согласно данным опубликованных работ, ПРПО следует относить к факторам риска инфекционных заболеваний не только у матери, но и у новорожденного [18, 27–29].

По нашим данным (табл. 4), в 1-й группе существенно возрастали по отношению к параметрам 2-й группы такие показатели неонатальной заболеваемости, как внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении (в 2,8 раза), респираторный дистресс-синдром (в 6,3 раза), внутриутробная пневмония (в 1,5 раза) и нарушения церебрального статуса (в 3 раза), что не противоречит существующим источникам отечественной и зарубежной литературы [1, 7, 30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования еще раз подтвердили негативное влияние длительного безводного промежутка на частоту заболеваемости новорожденных при ПР. Кроме того, получены данные о повышении риска реализации гнойно-септической инфекции в пуэрперальном периоде после ПР, осложненных ПРПО и длительным безводным промежутком. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области для разработки комплекса диагностических и лечебных мероприятий по прогнозированию и предупреждению осложнений пуэрперия при пролонгировании беременности, осложненной ПРПО.

Поступила / Received 11.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021

Принята в печать / Accepted 25.02.2021

Список литературы

1. Серова О.Ф., Седава Л.В., Шутикова Н.В., Сидорова Л.И., Ковалев И.Г. Преждевременные роды, осложненные преждевременным разрывом плодных оболочек. *Лечение и профилактика*. 2017;2(22):43–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prezhdevremennyye-rodyy-diagnostika-i-terapiya>.
2. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Черняева В.И., Рыбников С.В. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015;2(2):98–102. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-nedonoshennoy-beremennosti-i-rodov-pri-prezhdevremennom-razryve-plodnyh-obolochek>.
3. Baser E., Aydogan Kirmizi D., Ulubas Isik D., Ozdemirci S., Onat T., Serdar Yalvac E. et al. The effects of latency period in PPROM cases managed expectantly. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(13):2274–2283. doi: 10.1080/14767058.2020.1731465.
4. Sorano S., Fukuoka M., Kawakami K., Momohara Y. Prognosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation: A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;5:100102. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100102.
5. Menon R., Moore J.J. Fetal Membranes, Not a Mere Appendage of the Placenta, but a Critical Part of the Fetal-Maternal Interface Controlling Parturition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):147–162. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.004.
6. Серов В.Н., Дегтярев Д.Н., Шмаков Р.Г., Баев О.Р., Васильченко О.Н., Долгушина Н.В. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек

- (преждевременное излитие вод). *Акушерство и гинекология*. 2015;(55):14–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35783447>.
7. Galaz J., Romero R., Slutsky R., Xu Y., Motomura K., Para R. et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med*. 2020;48(3):222–233. doi: 10.1515/jpm-2019-0395.
 8. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Филиппов О.С., Баев О.Р., Клименченко Н.И. и др. Преждевременные роды. *Проблемы репродукции*. 2018;24(56):56–79. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37297624>.
 9. Ronzoni S., Steckle V., D'Souza R., Murphy K.E., Lye S., Shynlova O. Cytokine Changes in Maternal Peripheral Blood Correlate With Time-to-Delivery in Pregnancies Complicated by Premature Prelabor Rupture of the Membranes. *Reprod Sci*. 2019;26(9):1266–1276. doi: 10.1177/1933719118815590.
 10. Gomez-Lopez N., Romero R., Leng Y., Xu Y., Slutsky R., Levenson D. et al. The origin of amniotic fluid monocytes/macrophages in women with intra-amniotic inflammation or infection. *J Perinat Med*. 2019;47(8):822–840. doi: 10.1515/jpm-2019-0262.
 11. Mithal L.B., Shah N., Romanova A., Miller E.S. Antenatal Screening for Group B Streptococcus in the Setting of Preterm Premature Rupture of Membranes: Empiric versus Culture-based Prophylaxis. *AJP Rep*. 2020;10(1):e26–e31. doi: 10.1055/s-0039-3401807.
 12. Mls J., Stránil J., Kacerovský M. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota in pregnancy. *Ceska Gynekol*. 2019;84(6):463–467. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948257/>
 13. Бошкова М.Э., Постникова В.В., Кудряшова О.А. Хориоамнионит. *Интернаука*. 2019;(28):10–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39162855>.
 14. Кузьмин В.Н., Харченко Э.И. Дифференцированный подход к антибактериальной терапии при преждевременном разрыве околоплодных оболочек. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(5):78–81. doi: 10.20953/1726-1678-2017-5-78-81.
 15. Doret Dion M., Cazanave C., Charlier C. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes: CNGOF preterm premature rupture of membranes guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(12):1043–1053. doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.017.
 16. Шульженко Е.В., Мостовая Т.А., Касперович О.В., Поленц-Филикова И.Э. Исходы беременности и родов у женщин с инфекцией амниотической полости и плодных оболочек. *Амурский медицинский журнал*. 2018;(3):54–55. doi: 10.22448/AMJ.2018.3.54-55.
 17. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Безрукова И.М., Гусева О.И., Лебедева Н.В., Покусаева К.Б., Михайленко О.А. Клинико-анамнестические особенности различных типов преждевременных родов (ретроспективный обзор). *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(26):12–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29934075>.
 18. Гусейнова Г.Э., Ходжаева З.С. Клинико-анамнестические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при преждевременных родах. *Акушерство и гинекология*. 2019;(8):54–61. doi: 10.18565/aig.2019.8.54-61.
 19. Jacobsson B., Pettersson K., Modzelewska D., Abrahamsson T., Bergman L., Häkansson S. Preterm delivery: an overview on epidemiology, pathophysiology and consequences for the individual and the society. *Lakartidningen*. 2019;116:FR6F. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31593284>.
 20. Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Новичков Д.А., Мамедова Г.Э. Особенности гормонального гомеостаза при невынашивании беременности и преждевременных родах. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;(12):445–446. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25013538>.
 21. Хворостухина Н.Ф., Рогожина И.Е., Столярова У.В. Пролактин и стероидные гормоны в патогенезе невынашивания беременности. *Медицина (Минск)*. 2011;(2):53–56. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35107010>.
 22. García-Blanco A., Diago V., Serrano De La Cruz V., Hervás D., Cháfer-Pericás C., Vento M. Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:19–24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.021.
 23. Carp H.J.A. Progestogens and pregnancy loss. *Climacteric*. 2018;21(4):380–384. doi: 10.1080/13697137.2018.1436166.
 24. Mikołajczyk M., Wirstlein P., Adamczyk M., Skrzypczak J., Wender-Ożegowska E. Value of cervicovaginal fluid cytokines in prediction of fetal inflammatory response syndrome in pregnancies complicated with preterm premature rupture of membranes (pPROM). *J Perinat Med*. 2020;48(3):249–255. doi: 10.1515/jpm-2019-0280.
 25. Lee S.M., Park K.H., Hong S., Kim Y.M., Park Y.H., Lee Y.E., Jeon S.J. Identification of Cultivable Bacteria in Amniotic Fluid Using Cervicovaginal Fluid Protein Microarray in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Reprod Sci*. 2020;27:1008–1017. doi: 10.1007/s43032-020-00143-4.
 26. Oh K.J., Romero R., Park J.Y., Kang J., Hong J.S., Yoon B.H. A high concentration of fetal fibronectin in cervical secretions increases the risk of intra-amniotic infection and inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *J Perinat Med*. 2019;47(3):288–303. doi: 10.1515/jpm-2018-0351.
 27. Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Мамедова Г.Э., Новичков Д.А., Богословская А.В. Влияние длительного безводного промежутка на перинатальные исходы при преждевременных родах. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;(5):387–388. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25981565>.
 28. Di Gennaro F., Marotta C., Pisani L., Veronese N., Pisani V., Lippolis V. et al. Maternal caesarean section infection (MACSI) in Sierra Leone: a case-control study. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e40. doi: 10.1017/S0950268820000370.
 29. Pergialiotis V., Bellos I., Fanaki M., Antsaklis A., Loutradis D., Daskalakis G. The impact of residual oligohydramnios following preterm premature rupture of membranes on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):628–630. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.022.
 30. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Преждевременный разрыв плодных оболочек и перинатальная смертность. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017;(1):86–92. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28857079>.
 31. Oh J.W., Park C.W., Moon K.C., Park J.S., Jun J.K. The relationship among the progression of inflammation in umbilical cord, fetal inflammatory response, early-onset neonatal sepsis, and chorioamnionitis. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225328. doi: 10.1371/journal.pone.0225328.

References

1. Serova O.F., Sedaya L.V., Shutikova N.V., Sidorova L.I., Kovalev I.G. Preterm labor complicated by pre-labor rupture of membranes. *Lechenie i profilaktika = Treatment and Prevention*. 2017;2(22):43–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prezhdevremennyye-rody-diagnostika-i-terapiya>.
2. Artymuk N.V., Elizavara N.N., Chernyaeva V.I., Rybnikov S.V. Outcomes of pregnancy and delivery preterm in women with premature rupture of membranes. *Mat i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass*. 2015;(2):98–102. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-nedonoshennyye-rozhdeniya-i-rozov-pri-prezhdevremennom-razryve-plodnyh-obolochek>.
3. Baser E., Aydogan Kirmizi D., Ulubas Isik D., Ozdemirci S., Onat T., Serdar Yalvac E. et al. The effects of latency period in PPROM cases managed expectantly. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(13):2274–2283. doi: 10.1080/14767058.2020.1731465.
4. Sorano S., Fukuoka M., Kawakami K., Momohara Y. Prognosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation: A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;5:100102. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100102.
5. Menon R., Moore J.J. Fetal Membranes, Not a Mere Appendage of the Placenta, but a Critical Part of the Fetal-Maternal Interface Controlling Parturition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):147–162. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.004.
6. Serov V.N., Degtyarev D.N., Shmakov R.G., Baev O.R., Vasilchenko O.N., Dolgushina N.V. et al. Premature rupture of membranes (premature rupture of water). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(55):14–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35783447>.
7. Galaz J., Romero R., Slutsky R., Xu Y., Motomura K., Para R. et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med*. 2020;48(3):222–233. doi: 10.1515/jpm-2019-0395.
8. Sukhikh G.T., Serov V.N., Adamyan L.V., Filippov O.S., Baev O.R., Klimenchuk N.I. et al. Premature birth. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(56):56–79. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37297624>.
9. Ronzoni S., Steckle V., D'Souza R., Murphy K.E., Lye S., Shynlova O. Cytokine Changes in Maternal Peripheral Blood Correlate With Time-to-Delivery in Pregnancies Complicated by Premature Prelabor Rupture of the Membranes. *Reprod Sci*. 2019;26(9):1266–1276. doi: 10.1177/1933719118815590.
10. Gomez-Lopez N., Romero R., Leng Y., Xu Y., Slutsky R., Levenson D. et al. The origin of amniotic fluid monocytes/macrophages in women with intra-amniotic inflammation or infection. *J Perinat Med*. 2019;47(8):822–840. doi: 10.1515/jpm-2019-0262.
11. Mithal L.B., Shah N., Romanova A., Miller E.S. Antenatal Screening for Group B Streptococcus in the Setting of Preterm Premature Rupture of Membranes: Empiric versus Culture-based Prophylaxis. *AJP Rep*. 2020;10(1):e26–e31. doi: 10.1055/s-0039-3401807.
12. Mls J., Stránil J., Kacerovský M. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota in pregnancy. *Ceska Gynekol*. 2019;84(6):463–467. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948257/>
13. Boshkova M.E., Postnikova V.V., Kudryashova O.A. Chorioamnionitis. *Internauka*. 2019;(28):10–11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39162855>.

14. Kuzmin V.N., Kharchenko E.I. A differential approach to antibacterial therapy in premature rupture of membranes *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* = *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2017;16(5):78–81. (In Russ.) doi: 10.20953/1726-1678-2017-5-78-81.
15. Doret Dion M., Cazanave C., Charlier C. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes: CNGOF preterm premature rupture of membranes guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(12):1043–1053. doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.017.
16. Shulzhenko E.V., Mostovaya T.A., Kasperovich O.V., Polents-Filyukova I.E. The outcomes of pregnancy and childbirth among women with an infection of the amniotic cavity and fetal membranes. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* = *Amur Medical Journal*. 2018;3:54–55. (In Russ.) doi: 10.22448/AMJ.2018.3.54-55.
17. Katkova N.Yu., Bodrikova O.I., Bezrukova I.M., Guseva O.I., Lebedeva N.V., Pokusayeva K.B., Mikhaylenko O.A. Clinical and anamnestic features of different types of premature birth (retrospective review). *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2017;(26):12–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29934075>.
18. Guseinova G.E., Khodzhaeva Z.S. Clinical and anamnestic features of women with preterm premature rupture of membranes. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(8):54–61. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.8.54-61.
19. Jacobsson B., Pettersson K., Modzelewska D., Abrahamsson T., Bergman L., Håkansson S. Preterm delivery: an overview on epidemiology, pathophysiology and consequences for the individual and the society. *Lakartidningen*. 2019;116:FR6F. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31593284>.
20. Khvorostukhina N.F., Stepanova N.N., Novichkov D.A., Mamedova G.E. Features of hormonal homeostasis in miscarriage and premature birth. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya* = *International Journal of Experimental Education*. 2015;(12):445–446. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25013538>.
21. Khvorostukhina N.F., Rogozhina I.E., Stolyarova U.V. Prolactin and steroid hormones in the pathogenesis of miscarriage. *Meditsina (Minsk)* = *Medicine (Minsk)*. 2011;2:53–56. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35107010>.
22. García-Blanco A., Diago V., Serrano De La Cruz V., Hervás D., Cháfer-Pericás C., Vento M. Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:19–24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.021.
23. Carp H.J.A. Progesterone and pregnancy loss. *Climacteric*. 2018;21(4):380–384. doi: 10.1080/13697137.2018.1436166.
24. Mikołajczyk M., Wirstlein P., Adamczyk M., Skrzypczak J., Wender-Ożegowska E. Value of cervicovaginal fluid cytokines in prediction of fetal inflammatory response syndrome in pregnancies complicated with preterm premature rupture of membranes (pPROM). *J Perinat Med*. 2020;48(3):249–255. doi: 10.1515/jpm-2019-0280.
25. Lee S.M., Park K.H., Hong S., Kim Y.M., Park Y.H., Lee Y.E., Jeon S.J. Identification of Cultivable Bacteria in Amniotic Fluid Using Cervicovaginal Fluid Protein Microarray in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Reprod Sci*. 2020;27:1008–1017. doi: 10.1007/s43032-020-00143-4.
26. Oh K.J., Romero R., Park J.Y., Kang J., Hong J.S., Yoon B.H. A high concentration of fetal fibronectin in cervical secretions increases the risk of intra-amniotic infection and inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *J Perinat Med*. 2019;47(3):288–303. doi: 10.1515/jpm-2018-0351.
27. Khvorostukhina N.F., Stepanova N.N., Mamedova G.E., Novichkov D.A., Bogoslovskaya A.V. The effect of a long anhydrous gap on perinatal outcomes in preterm labor. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya* = *International Journal of Experimental Education*. 2016;(5):387–388. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25981565>.
28. Di Gennaro F., Marotta C., Pisani L., Veronese N., Pisani V., Lippolis V. et al. Maternal caesarean section infection (MACSI) in Sierra Leone: a case-control study. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e40. doi: 10.1017/S0950268820000370.
29. Pergialiotis V., Bellos I., Fanaki M., Antsaklis A., Loutradis D., Daskalakis G. The impact of residual oligohydramnios following preterm premature rupture of membranes on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):628–630. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.022.
30. Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Premature rupture of membranes and perinatal death. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2017;1(15):86–92. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28857079>.
31. Oh J.W., Park C.W., Moon K.C., Park J.S., Jun J.K. The relationship among the progression of inflammation in umbilical cord, fetal inflammatory response, early-onset neonatal sepsis, and chorioamnionitis. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225328. doi: 10.1371/journal.pone.0225328.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н.
Сбор и обработка материала – Степанова Н.Н., Силкина А.А.
Статистическая обработка – Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А.
Написание текста – Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н.
Редактирование – Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А.

Contribution of authors

Concept and design of the study – Nataliya F. Khvorostukhina, Natalya N. Stepanova
Data collection and processing – Natalya N. Stepanova, Anna A. Silkina
Statistical processing – Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov
Text writing – Nataliya F. Khvorostukhina, Natalya N. Stepanova
Editing – Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov

Информация об авторах:

Хворостухина Наталия Федоровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; Khvorostukhina-NF@yandex.ru
Степанова Наталья Николаевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
Новичков Денис Анатольевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
Силкина Анна Александровна, ординатор 1-го года кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ann_silkina@mail.ru

Information about the authors:

Nataliya F. Khvorostukhina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; Khvorostukhina-NF@yandex.ru
Natalya N. Stepanova, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia
Denis A. Novichkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia
Anna A. Silkina, Resident Physician, Chair of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; ann_silkina@mail.ru

Патофизиологические основы недостаточности лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях репродуктивной функции

И.А. Иванов, ORCID: 0000-0003-0751-7566, doctor.i.ivanov@yandex.ru

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

Резюме

Широко известно, что функционирование желтого тела критически важно для нормального течения лютеиновой фазы, определяющей имплантацию эмбриона и прогрессирование беременности на малых сроках. Недостаточность лютеиновой фазы, связанная с патологией секреции прогестерона желтым телом, рассматривается как значимый фактор бесплодия и ранних потерь беременности как в естественном цикле, так и в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий. Однако в многочисленных исследованиях были представлены достаточно противоречивые сведения о роли НЛФ в патогенезе бесплодия и невынашивании беременности, о диагностике, методах и эффективности терапии. В представленном обзоре проведено обобщение имеющихся данных о физиологии желтого тела и функциях прогестерона, механизмах формирования НЛФ в естественном цикле и в рамках проведения программ ЭКО. В основе формирования НЛФ лежит дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, приводящая к аномальной секреции ФСГ, ЛГ, нарушениям овуляции, лютеинизации и преждевременному лютеолизу. Наиболее значимой проблемой при изучении НЛФ является отсутствие достоверных и воспроизводимых методов ее верификации. Рассмотрена методология и причины неточности основных методов диагностики НЛФ, включая длительность лютеиновой фазы, уровня секреции прогестерона, биопсии эндометрия. НЛФ является важным фактором репродуктивных неудач при проведении ЭКО, что обусловлено подавлением физиологической секреции ФСГ и ЛГ и требует обязательной гормональной поддержки прогестероном в лютеиновую фазу цикла. В настоящее время трудно судить о роли НЛФ в невынашивании беременности, тем не менее эмпирическая терапия прогестагенами может увеличивать частоту живорождений у женщин с привычным невынашиванием. Достоверных данных о роли НЛФ и эффективности прогестероновой поддержки у пациенток с идиопатическим бесплодием недостаточно, вследствие чего диагностика и терапия данного состояния не рекомендуется.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, желтое тело, бесплодие, привычное невынашивание беременности, ЭКО, прогестерон, дидрогестерон

Для цитирования: Иванов И.А. Патофизиологические основы недостаточности лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях репродуктивной функции. *Медицинский совет.* 2021;(3):89–97. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-89-97.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Luteal phase deficiency: pathophysiology and role in reproductive disorders

Ilya A. Ivanov, ORCID: 0000-0003-0751-7566, doctor.i.ivanov@yandex.ru

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

Abstract

It is well known that corpus luteum normal functioning is crucial for the luteal phase, which determines the embryo implantation and the progression of pregnancy. Luteal phase deficiency (LPD), associated with impaired progesterone secretion by the corpus luteum, is considered as a significant factor of infertility and early pregnancy loss, both in the natural cycle and in assisted reproductive technology (ART) programs. The LPD formation is associated with hypothalamic-pituitary-ovarian axis dysregulation, which leads to abnormal secretion of FSH, LH, ovulation and luteinization disorders, premature luteolysis. The most significant problem in the study of LPD is the lack of reliable and reproducible methods of its verification. This review summarizes the available data on the methods and issues of LPD diagnosing, including the duration of the luteal phase, the level of progesterone secretion, and endometrial biopsy. LPD is an important factor in reproductive failures during IVF, which is caused by suppression of the physiological FSH, LH secretion and requires mandatory progesterone support in the luteal phase of the cycle. It's hard to define the contribution of LPD to miscarriage, however, empirical progestogen therapy may increase the live births rate in women with recurrent pregnancy loss. Currently, there is no evidence of the LPD role and progesterone support effectiveness in infertility management, so the diagnosis and therapy of LPD among these patients should not be considered.

Keywords: luteal phase deficiency, corpus luteum, infertility, recurrent miscarriage, IVF, progesterone, didrogesterone

For citation: Ivanov I.A. Luteal phase deficiency: pathophysiology and role in reproductive disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):89–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-89-97.

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

ВВЕДЕНИЕ

Широко известно, что нормальное функционирование желтого тела, ассоциированное с достаточной секрецией прогестерона, критически важно для нормального течения лютеиновой фазы, определяющей имплантацию эмбриона и прогрессирование беременности на малых сроках. Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), связанная с нарушениями секреции прогестерона желтым телом, рассматривается как значимый фактор бесплодия и ранних потерь беременности как в естественном цикле, так и в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Проблема бесплодия и репродуктивных потерь не теряет своей актуальности. По статистике, с бесплодием сталкиваются от 8 до 24% женщин [1, 2] и еще 10–15% страдают от привычного невынашивания беременности (ПНБ) [3]. Таким образом, каждой 5–6-й женщине требуется медицинская помощь для реализации репродуктивной функции. Помимо существенного снижения демографического потенциала, данные проблемы оказывают также значительное психологическое воздействие на пациенток, вследствие чего организация оптимальной медицинской помощи и эффективной терапии является приоритетной задачей для акушеров-гинекологов. Однако, несмотря на значимость желтого тела в реализации репродуктивной функции, в научной литературе были представлены достаточно противоречивые сведения о роли НЛФ в патогенезе бесплодия и ПНБ, диагностике, методах и эффективности терапии. [4, 5]. Вследствие этого целью данного обзора явилось обобщение имеющихся данных об ассоциированности НЛФ с репродуктивными неудачами и методах ее терапии.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛТОГО ТЕЛА И ЭФФЕКТОВ ПРОГЕСТЕРОНА

Формирование желтого тела тесно связано с работой гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В ответ на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом происходит выработка фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), индуцирующего рост и созревание фолликулов, а также выработку ими эстрадиола. Повышение уровня эстрадиола провоцирует пиковый выброс лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом, что обуславливает разрыв доминантного фолликула и лютеинизацию его клеток, что приводит к формированию желтого тела. Вырабатываемый им прогестерон индуцирует секреторную трансформацию и децидуализацию эндометрия, что является критически значимым для имплантации бластоцисты [5, 6]. При взаимодействии прогестерона с его специфическими рецепторами в эндометрии

происходит повышение экспрессии ряда факторов, участвующих в процессах ангиогенеза, имплантации и инвазии, включая инсулиноподобный фактор роста, гликоделлин, эпидермальный фактор роста, остеокальцин и др. Помимо этого, прогестерон регулирует работу многих генов, участвующих в подавлении иммунного ответа на чужеродную ткань бластоцисты (Hox-A10), ее взаимодействию с эндометрием (lhh), процессе адгезии (MUC1) и мн. др. [6–8]. В случае наступления беременности воздействие хорионического гонадотропина (ХГЧ) останавливает разрушение желтого тела – лютеолиз – и поддерживает его функциональную активность. В противном случае желтое тело регрессирует и разрушается. После наступления беременности желтое тело продолжает вырабатывать прогестерон, необходимый для прогрессирования беременности, пока на 7–9-й нед. гестации не будет сформирована плацента, которая возьмет эту функцию на себя [5, 8].

При различных гормональных нарушениях функциональная активность желтого тела может снижаться, что приводит к НЛФ-состоянию, характеризующемуся недостаточным воздействием прогестерона для осуществления секреторной трансформации эндометрия, имплантации и роста эмбриона [5, 6]. Несмотря на длительную историю изучения, этиологические и патофизиологические механизмы данных нарушений окончательно не определены. Одной из главных сложностей, связанной с НЛФ, является отсутствие общепринятых диагностических критериев, позволявших бы объективизировать постановку диагноза и провести сравнительный анализ литературных данных.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ

Учитывая то, что в основе НЛФ лежит дефицит прогестерона, первоначально были предприняты попытки определения его уровня в сыворотке крови. В литературе имеются сведения о различных его концентрациях, которые могли бы использоваться в качестве точки отсечения для диагностики НЛФ. Так, одними авторами считается, что дефицитом прогестерона является выявление его концентрации менее 3 нг/мл, в других источниках – 10 нг/мл, тогда как третьи авторы отмечали необходимость оценить прогестерон втрое, причем его уровень должен быть не менее 15 нг/дл [9, 10]. Такая вариабельность референсных значений связана с тем, что концентрация прогестерона может существенно меняться у одной и той же пациентки в течение короткого промежутка времени. В литературе приводятся данные о 7–8-кратных колебаниях уровня сывороточного проге-

стерона в течение нескольких часов в равной степени как у здоровых женщин, так и с признаками НЛФ [1, 5]. Такие существенные колебания связаны с зависимостью концентрации прогестерона от пульсационной секреции ЛГ, которая возникает каждые 90 мин. Еще одним ограничивающим фактором служит то, что средний уровень прогестерона способен меняться от цикла к циклу независимо от фертильности женщины. Существенные колебания концентрации на протяжении практически всей лютеиновой фазы, а также в различных циклах делают невозможным стандартизацию уровня прогестерона, в связи с чем его не рекомендуется исследовать для диагностики НЛФ [5, 8, 11, 12].

Вследствие этого были предприняты попытки стандартизации другого критерия, взаимосвязанного с высокой средней концентрацией прогестерона, – длительности лютеиновой фазы. Лютеиновая фаза оценивается как период от овуляции до наступления менструации и длится в среднем 12–14 дней. Укорочение данного периода до 9 дней и менее (по некоторым данным, менее 11) можно рассматривать как НЛФ [5, 12, 13]. Снижение длительности лютеиновой фазы объясняется недостаточной лютеинизацией клеток гранулезы в фолликулах и, соответственно, преждевременным разрушением желтого тела. Вследствие произошедшего лютеолиза синтез эстрогенов и прогестерона прекращается раньше. При отсутствии данных гормонов происходит преждевременное отторжение эндометрия, что клинически проявляется началом менструации [5, 6]. Однако необходимо добавить, что около 5% фертильных женщин могут иметь короткую лютеиновую фазу [5]. Кроме того, при проспективном наблюдении женщин с идиопатическим бесплодием было выявлено, что укорочение лютеиновой фазы отмечается у одной и той же пациентки лишь однократно и повторялось крайне редко. В соответствии с этим трудно судить о том, что НЛФ является хронической патологией, которую целесообразно верифицировать в клинической практике [12, 13].

Предполагалась, что наиболее точным методом диагностики НЛФ может стать биопсия эндометрия с последующей морфологической оценкой структурных изменений, вызванных воздействием прогестерона – секреторной трансформации и децидуализации. Согласно первоначальной гипотезе, определенные морфологические признаки соответствуют конкретному дню после овуляции, а отставание их развития более чем на 2 дня может расцениваться как НЛФ [5, 6]. В исследовании С. Coutifaris et al. проводилась оценка состояния эндометрия у фертильных женщин и пациенток с идиопатическим бесплодием. Как оказалось, число случаев отставания секреторной трансформации эндометрия в указанных группах существенно не различалось [14]. В другом исследовании было установлено, что ни один из 32 морфологических критериев зрелости эндометрия не является строго связанным с определенным днем после овуляции у здоровых женщин с регулярным менструальным циклом. Авторы также подчеркивают, что данные критерии являются достаточно субъективными и маловоспроизводимыми [15]. С учетом субъективности, недостаточной чувстви-

тельности и специфичности морфологической оценки эндометрия в определении дня менструального цикла и выявлении признаков недостаточности воздействия прогестерона данный метод также не может служить маркером НЛФ [6, 8, 16].

Некоторыми авторами предлагается использовать дополнительные критерии, указывающие на НЛФ, например межменструальные кровянистые выделения, при исключении органической патологии, а также случаи идиопатического бесплодия и ПНБ, что также не может служить специфичным признаком НЛФ [8]. В соответствии с вышесказанным в настоящее время не существует достоверных методов валидации достаточной активности желтого тела и, соответственно, значительная часть проведенных исследований о влиянии НЛФ на фертильность основывается на допущениях о вероятном наличии данного состояния у некоторых категорий пациенток [5, 16].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ПЛОДОТВОРЕНИЯ

Несмотря на объективные трудности верификации диагноза, НЛФ и наиболее явные патофизиологические механизмы его формирования прослеживаются при проведении ЭКО. Еще с 80-х гг. прошлого века известно, что стимуляция суперовуляции без поддержки экзогенных гормонов ассоциирована с ранним лютеолизом и преждевременным снижением уровней эстрогенов и прогестерона, что вызывает недостаточную децидуализацию эндометрия и снижает частоту наступления беременности [17]. Это обусловлено тем, что экзогенное введение препаратов аГнРГ отличается от физиологической пульсационной секреции ГнРГ, снижая чувствительность гипофиза к этому гормону. Это вызывает стойкое подавление секреции ФСГ и ЛГ, прекращает развитие фолликулов, овуляцию и, соответственно, приводит к нехватке прогестерона и НЛФ [5, 18, 19]. Используемые в ЭКО экзогенные гонадотропины стимулируют рост и созревание фолликулов, однако для овуляции необходим пиковый выброс ЛГ, который отсутствует из-за супрессивного влияния аГнРГ. Это требует введения триггера овуляции, биологически эквивалентного ЛГ, – ХГЧ [20, 21]. Помимо этого, из-за отсутствия ЛГ не происходит достаточной лютеинизации фолликула и формирования желтого тела. Вследствие данных нарушений уровень прогестерона оказывается недостаточным для адекватной секреторной трансформации эндометрия, что и обуславливает НЛФ [5, 6, 21]. Другим возможным фактором, способствующим формированию НЛФ при ЭКО, является травматизация клеток фолликулов во время пункции, что нарушает их лютеинизацию. Тем не менее данная гипотеза остается предметом дискуссий, учитывая, что забор яйцеклеток в естественном цикле не приводит к НЛФ [5, 17]. Кроме того, в стимулированных циклах наблюдается дефицит рецепторов к ЛГ в фолликулах, что вызывает его преждевременный лютеолиз и раннее снижение эстрогенов и прогестерона.

В этих условиях является очевидным дефицит прогестерона вследствие недостаточной активности желтого тела. Множество исследований, включая крупные метаанализы, продемонстрировали, что восполнение дефицита прогестерона при проведении ЭКО повышает частоту наступления беременности и число живорождений как по сравнению с плацебо, так и с группой без терапии [17, 21]. В связи с этим в настоящее время использование гормональной поддержки прогестероном является обязательным для оптимизации протоколов ЭКО [22]. Согласно стандартным протоколам, терапия прогестероном должна быть инициирована в промежутке между одним днем до пункции и три дня после, а продолжаться как минимум до дня положительного теста на беременность [20–24]. Прогестероновая поддержка может осуществляться при помощи как дидрогестерона, так и микронизированного прогестерона, перорально или в виде вагинальных капсул. В российских и европейских клинических рекомендациях по стимуляции овуляции 2019 г. рекомендуется использовать микронизированный прогестерон 600 мг/сут вагинально или дидрогестерон 30 мг/сут перорально [25]. В настоящий момент нет убедительных данных о преимуществе того или иного действующего вещества или их комбинации, а также путей введения в вопросах безопасности и эффективности [5, 22, 25]. С учетом того, что желтое тело секретирует не только прогестерон, но и эстрогены, было предложено применять также гормональную поддержку эстрадиолом в качестве компенсации НЛФ. Однако ряд проведенных метаанализов, включая Кохрановский обзор, продемонстрировали отсутствие существенных различий по числу наступивших беременностей и частоте живорождений при дополнительном использовании эстрадиола по сравнению с монотерапией прогестероном, в связи с чем в настоящее время данная тактика не рекомендуется [5, 21, 22, 25–27].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В ЕСТЕСТВЕННОМ ЦИКЛЕ И БЕСПЛОДИЕ

Несмотря на достаточную изученность механизмов НЛФ при ЭКО, причины ее возникновения в естественном цикле малоизучены. Достаточность функциональной активности желтого тела определяется нормально протекающим фолликулогенезом, связанным с определенным уровнем выработки ФСГ и ЛГ, которые в свою очередь зависят от секреции ГнРГ на аденогипофиз, соответственно, их патологическая секреция может обуславливать нарушения фолликулогенеза, лютеинизации и возникновение НЛФ [5, 6]. В связи с этим считается, что вероятность НЛФ повышается при нарушениях в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, которые могут быть связаны со старшим репродуктивным возрастом, стрессами, тяжелыми физическими нагрузками, дефицитом калорий, ожирением, гиперпролактинемией и лактацией, заболеваниями щитовидной железы, синдромом поликистозных яичников, а также наличием трансплантированных органов [5, 13, 16, 28].

Впервые НЛФ как вероятная причина бесплодия была описана еще в 40–50-х гг., однако до сих пор взаимосвязь их патогенетических механизмов остается далека от понимания [4–6]. Не вызывает сомнения, что прогестерон необходим для секреторной трансформации, децидуализации эндометрия, обеспечения его достаточной рецептивности и регуляции взаимодействия с бластоцистой, в связи с чем представляется логичным, что НЛФ и недостаточный уровень прогестерона ведет к смещению окна имплантации и снижению фертильности ввиду патологии имплантации [7, 29]. Однако трудности достоверной верификации НЛФ не позволяют с уверенностью судить о ее связи со снижением фертильности. В проспективном исследовании N. Crawford и et al. проводилась оценка частоты наступления беременности при наличии НЛФ, которую определяли на основе укорочения лютеиновой фазы. Как оказалось, при ее сокращении до 11 дней и менее частота наступления беременности в следующем цикле была несколько ниже по сравнению с женщинами с нормальной длительностью лютеиновой фазы $ОШ = 0,782$ (95% ДИ: 0,46–1,47). Авторы также отмечают, что при длительности наблюдения 6 мес. наличие НЛФ снижало частоту наступления беременности, в то время как в течение 12 мес. различия между группами были нивелированы. В соответствии с этим трудно судить однозначно о влиянии НЛФ на вероятность наступления беременности [13]. В многочисленных более ранних исследованиях также не выявлено достоверных различий тех или иных признаков НЛФ у фертильных женщин и пациенток с бесплодием, что, вероятно, связано с ограничениями существующих методов диагностики [5, 16]. На основании вышесказанного данных, доказывающих взаимосвязь НЛФ и бесплодия, в настоящий момент недостаточно, что также подтверждается в заключении комитета Американского сообщества по репродуктивной медицине и Российской ассоциации репродукции человека. Согласно данным рекомендациям не следует проводить биопсию эндометрия, оценивать уровень прогестерона и измерять длительность лютеиновой фазы у пациенток с бесплодием для диагностики НЛФ [1, 16].

Поскольку патогенетические механизмы НЛФ остаются до конца не ясными, а диагностика не разработана, терапия данного состояния во многом эмпирическая и не всегда имеет высокий доказательный уровень. Основной проблемой терапии НЛФ является то, что при отсутствии точных диагностических критериев невозможно сказать об эффективности проведенного лечения. В таком случае показанием для назначения терапии служит лишь гипотетическое наличие НЛФ, а критериями успешности лечения – вторичные маркеры исчезновения НЛФ, такие как более высокий уровень прогестерона, состояние эндометрия и частота наступления беременности и живорождений [5, 12]. В обзоре, проведенном B. Tolga et al., рекомендуется рассмотреть возможность эмпирической терапии лишь при подозрении на наличие НЛФ в течение нескольких циклов у пациенток, страдающих от бесплодия или невынашивания беременности [5]. Перед началом терапии НЛФ может быть более целесоо-

бразной оценка состояния гипоталамо-гипофизарной оси, нарушения которой, например, вследствие гиперпролактинемии или гипотиреоза, могут нарушать секрецию ФСГ, ЛГ и функционирование желтого тела [5, 16]. При этом до настоящего времени нет убедительных данных, подтверждающих эффективность компенсации дефицита прогестерона в отношении частоты наступления беременности в естественном цикле [16]. Терапия НЛФ, и в частности назначение препаратов прогестерона, не упоминается ни в протоколе Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) 2020 г. о прегравидарной подготовке, ни в российских и американских клинических рекомендациях по ведению бесплодных пар [1, 29–32].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Тем не менее диагностика и терапия НЛФ фигурирует в клиническом протоколе МАРС о прегравидарной подготовке при ведении пациенток с ПНБ. В протоколе упоминается УЗ-мониторинг роста фолликула и состояния эндометрия, сравнительная оценка состояния эндометрия в середине лютеиновой фазы с уровнем прогестерона в крови. По заключению авторов, неполноценная секреторная трансформация эндометрия и более позднее возникновение окна имплантации могут быть следствием НЛФ и значимыми причинами самопроизвольного аборта в I триместре [29]. Широко известно, что желтое тело и достаточная секреция прогестерона являются критически важными для поддержания беременности. [6, 8]. Одним из наиболее существенных свидетельств важности прогестерона является тот факт, что антипрогестагенные препараты применяются для проведения медикаментозного аборта [33]. Убедительно показано, что резекция желтого тела связана с падением выработки прогестерона и вызывала аборт в течение нескольких дней [5, 6, 34–36]. Стоит отметить, что значимость функционирования желтого тела снижается по мере прогрессирования беременности. В исследовании A. Csapo et al. на животных было показано, что удаление желтого тела на сроке менее 7 нед. беременности приводило к самопроизвольному аборту у 100% наблюдаемых, тогда как после 9 нед. в большинстве случаев беременность прогрессировала. Вдобавок авторами было установлено, что заместительная терапия прогестероном, несмотря на удаление желтого тела, позволяла сохранить беременность [37].

Многочисленными исследованиями было доказано, что низкий уровень прогестерона можно использовать в качестве маркера неразвивающейся беременности в I триместре. Так, например, в работе С. Воскресенского и соавт. отмечается, что концентрация прогестерона у пациенток с неразвивающейся беременностью или самопроизвольным выкидышем на сроке от 5 до 10 нед. гестации существенно снижается по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью, что может являться объективным методом диагности-

ки [38]. В различных источниках предлагаются различные точки отсечения для определения низкого уровня прогестерона. Если в российских клинических рекомендациях указывается на концентрацию 25 нмоль/л как предиктор нежизнеспособности беременности, то в метаанализе, проведенном J. Verhaegen et al., достоверную связь выявили при уровне прогестерона менее 16 нмоль/л [39, 40]. В исследовании французских ученых было подсчитано, что критерием неразвивающейся беременности является уровень прогестерона менее 6,2 нг/мл. Однако, несмотря на высокую специфичность данного параметра (100%), чувствительность составила лишь 20%. Вследствие чего авторы рекомендуют вместо прогестерона исследовать концентрацию бета-субъединицы ХГЧ [41].

Определение уровня прогестерона может быть полезным в случае выявления уже замершей беременности, тогда как ценность диагностики с целью прогнозирования данной патологии остается неясной. Стоит обратить внимание на существенную вариабельность референсных значений при беременности: если в I триместре уровень прогестерона может варьировать от 8,9–468,4 нмоль/л и с увеличением срока должен повышаться, то во II триместре нормальной концентрацией может считаться 71,5–303,1 нмоль/л, что также имеет достаточно широкий диапазон колебаний и мало отличается от ранних сроков гестации [5, 6, 42]. Рядом исследователей было продемонстрировано, что даже при очень низком уровне прогестерона беременность может прогрессировать, тогда как у многих женщин с достаточной его концентрацией происходит идиопатическое прерывание беременности [43, 44]. Вследствие этого достоверно прогнозировать невынашивание беременности на основе уровня прогестерона представляется невозможным. Согласно российским и международным рекомендациям проводить оценку НЛФ у женщин с невынашиванием беременности не следует, однако концентрация прогестерона может использоваться для выявления факта неразвивающейся беременности [40, 45].

Результаты исследований, продемонстрировавших критическую значимость прогестерона для пролонгирования беременности, привели к развитию новых методов терапии невынашивания с использованием экзогенного прогестерона. Эффективность данной методики в виде увеличения частоты живорождений могло бы служить доказательством роли НЛФ в невынашивании беременности, однако этот вопрос до сих пор остается дискуссионным. Недавно были завершены два крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследования PROMISE (PROgesterone in recurrent MIScarriage – 2016) и PRISM (PROgesterone In Spontaneous Miscarriage – 2019), включавших в себя около 5 000 женщин. В обоих исследованиях частота живорождений на фоне приема 400 мг микронизированного прогестерона дважды в сутки была выше, чем в группе плацебо, на 3%, что было на грани со статистически незначимым различием. Тем не менее вероятность живорождения на фоне данной терапии повышалась в зависимости от числа предыдущих эпизодов замершей беременности. При наличии одной нераз-

живающейся беременности в анамнезе частота живорождений повышалась на 5%, при трех и более – на 15% [46, 47]. Согласно Кохрановскому обзору 2008 г., использование орального, вагинального или внутримышечного прогестерона не оказывало превентивного эффекта в отношении частоты прерывания беременности на малых сроках. Однако в обновленной версии 2019 г. авторы, оценив 13 клинических исследований, включивших 2 556 женщин с ПНБ, установили, что назначение прогестерона может снизить частоту прерываний беременности с 27,5 до 20,1%. Авторы добавляют, что данное заключение основано на сведениях умеренного качества, вследствие чего нет уверенности в точности этих данных. Кроме того, не было найдено каких-либо различий эффективности в зависимости от пути введения препаратов: вагинально, перорально или внутримышечно [48]. В недавнем метаанализе были представлены данные 5 056 исходов беременностей с целью оценки корреляции терапии прогестерона с частотой невынашивания беременности. Среди пациенток, получавших терапию, частота замерших беременностей составила 18,5%, в то время как в группе без терапии – 21,9%, что свидетельствует о снижении риска прерывания беременности (ОР = 0,73; 95% ДИ 0,59–0,92) [49].

В соответствии с представленными выше данными в настоящее время говорить о существенной эффективности терапии НЛФ при неразвивающейся беременности не приходится. Тем не менее некоторое повышение частоты живорождений у пациенток с ПНБ на фоне терапии прогестероном может свидетельствовать о вероятном влиянии НЛФ на прогрессирование беременности как минимум у части женщин [29]. Авторы клинических рекомендаций по ПНБ Европейского сообщества по репродукции сообщают о недостаточности свидетельств, чтобы рекомендовать применение прогестерона при ПНБ как у женщин с потерей беременности неясного генеза, так и с НЛФ [45]. Схожим образом Американская коллегия гинекологов в клинических рекомендациях 2019 г. постановила, что на данный момент не существует эффективных методов борьбы с невынашиванием беременности ранних сроков, включая применение препаратов прогестерона. Однако добавляется, что для женщин, страдающих от ПНБ, может наблюдаться некоторая польза от терапии прогестероном в I триместре [50]. Согласно

клиническим рекомендациям Российского общества акушеров и гинекологов 2019 г., назначение препаратов прогестерона рекомендуется пациенткам, имеющим высокий риск самопроизвольного выкидыша, на что указывает привычное невынашивание в анамнезе. В качестве терапии может быть использован микронизированный прогестерон в дозировке 200–600 мг/сут внутрь либо 200–400 мг/сут вагинально или 20 мг/сут дидрогестерона внутрь. Терапию стоит продолжить с первого визита до 20 нед. беременности [51]. Кроме этого, согласно рекомендациям по прегравидарной подготовке МАРС, у женщин с ПНБ терапию прогестероном стоит назначать еще вне беременности: микронизированный прогестерон с 17 по 26 д.м.ц. 200–300 мг/сут, а дидрогестерон с 14 по 25 д.м.ц. 10 мг/сут [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно с уверенностью говорить о критической значимости нормального функционирования желтого тела и адекватной секреции прогестерона для работы женской репродуктивной системы и прогрессирования беременности. Функциональная активность желтого тела зависит от множества факторов, тесно связанных с работой гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. НЛФ является важным фактором репродуктивных неудач при проведении ЭКО, может служить вероятной причиной ПНБ, однако достоверных данных о влиянии на бесплодие недостаточно. Основной проблемой, стоящей на пути изучения НЛФ и его влияния на репродуктивную функцию женщин, является отсутствие надежных и воспроизводимых методов верификации данного диагноза. В связи с этим, согласно последним российским и зарубежным клиническим протоколам, не рекомендуется проводить диагностику и эмпирическую терапию НЛФ у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности. Тем не менее в некоторых случаях назначение препаратов прогестерона является целесообразным, в частности, для терапии пациенток с ПНБ, а также в рамках гормональной поддержки лютеиновой фазы при проведении программ ЭКО.



Поступила / Received 03.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2021
Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Список литературы

- Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аншина М.Б., Веюкова М.А., Воронин Е.Е. и др. Женское бесплодие. *Современные подходы к диагностике и лечению: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.: 2019. Режим доступа: <http://www.medkirov.ru/docs/id/4CF1B7>.
- Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский совет*. 2020;(5):74–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42727056>.
- Piltonen T.T. Luteal phase deficiency: are we chasing a ghost? *Fertil Steril*. 2019;112(2):243–244. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.024.
- Mesen T.B., Young S.L. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):135–151. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.003.
- Strauss J., Barbieri R. *Yen & Jaffe's reproductive endocrinology*. 8th ed. Available at: <https://www.elsevier.com/books/yen-and-jaffes-reproductive-endocrinology/strauss/978-0-323-47912-7>.
- Young S.L., Lessey B.A. Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Semin Reprod Med*. 2010;28(1):5–16. doi: 10.1055/s-0029-1242988.
- Czyzyk A., Podfigurna A., Genazzani A.R., Meczekalski B. The role of progesterone therapy in early pregnancy: from physiological role to therapeutic utility. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(6):421–424. doi: 10.1080/09513590.2017.1291615.
- Abraham G.E., Maroulis G.B., Marshall J.R. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol*. 1974;44(4):522–525. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4413313/>

10. Hull M.G., Savage P.E., Bromham D.R., Ismail A.A., Morris A.F. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril*. 1982;37(3):355–360. doi: 10.1016/s0015-0282(16)46095-4.
11. Sonntag B., Ludwig M. An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(4):500–507. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04464.x.
12. Schliep K.C., Mumford S.L., Hammoud A.O., Stanford J.B., Kissell K.A., Sjaarda L.A. et al. Luteal phase deficiency in regularly menstruating women: prevalence and overlap in identification based on clinical and biochemical diagnostic criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1007–14. doi: 10.1210/jc.2013-3534.
13. Crawford N.M., Pritchard D.A., Herring A.H., Steiner A.Z. Prospective evaluation of luteal phase length and natural fertility. *Fertil Steril*. 2017;107(3):749–755. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.022.
14. Coutifaris C., Myers E.R., Guzik D.S., Diamond M.P., Carson S.A., Legro R.S. et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1264–1272. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.069.
15. Murray M.J., Meyer W.R., Zaino R.J., Lessey B.A., Novotny D.B., Ireland K. et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1333–1343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.030.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):e27–32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
17. Ciampaglia W., Cognigni G.E. Clinical use of progesterone in infertility and assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94 Suppl. 161: 17–27. doi: 10.1111/aogs.12770.
18. Yanushpolsky E. Evidence-based use of progesterone in IVF. In: Racowsky C., Carrell D.T., Schlegel P.N., Fauser B.C. (eds). *Biennial Review of Infertility*. Springer, Boston, MA; 2011. Vol. 2, pp. 79–90. doi: 10.1007/978-1-4419-8456-2_7.
19. Beckers N.G., Macklon N.S., Eijkemans M.J., Ludwig M., Felberbaum R.E., Diedrich K. et al. Non-supplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4186–4192. doi: 10.1210/jc.2002-021953.
20. Hubayter Z.R., Muasher S.J. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril*. 2008;89(4):749–758. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.095.
21. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub2.
22. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E. et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;20(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009.
23. Bildik G., Akin N., Seyhan A., Esmaeilian Y., Yakin K., Keles I. et al. Luteal granulosa cells from natural cycles are more capable of maintaining their viability, steroidogenic activity and LH receptor expression than those of stimulated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2019;34(2):345–355. doi: 10.1093/humrep/dey353.
24. Yanushpolsky E.H. Luteal phase support in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015;33(2):118–127. doi: 10.1055/s-0035-1545363.
25. Абубакиров А.Н., Адамьян Л.В., Аншина М.Б., Бичева Н.К., Данилов В.В., Денисов В.М. и др. *Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. 2019. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72113052/>
26. Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Papanikolaou E.G., Diedrich K., Tarlatzis B.C., Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008;23(4): 1346–1354. doi: 10.1093/humrep/den115.
27. Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H., Kim Y.B., Moon S.Y. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010;93(2):428–436. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.033.
28. Pfister A., Crawford N.M., Steiner A.Z. Association between diminished ovarian reserve and luteal phase deficiency. *Fertil Steril*. 2019;112(2): 378–386. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.032.
29. Радзинский В.Е., Аганезова Н.В., Артымук Н.В., Балан В.Е., Башмакова Н.В., Верижникова Е.В. и др. *Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: StatusPraesens; 2020. 128 с. Режим доступа: <https://praesens.ru/brosyury/protokol-mars-PP/>*
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113(2):305–322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
31. Myers E.R., Eaton J.L., McElligott K.A., Moorman P.G., Chatterjee R., Zakama A.K. et al. *Management of Infertility*. 2019. Available at: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/infertility/research>.
32. Lindsay T.J., Vitrikas K.R. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):308–314. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2015;92(6):437. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822387/>
33. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J., Quenby S., Stephenson M.D., Sierra S. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167–176. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
34. Lu E., Li C., Wang J., Zhang C. Inflammation and angiogenesis in the corpus luteum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(10):1967–1974. doi: 10.1111/jog.14076.
35. Stouffer R.L., Bishop C.V., Bogan R.L., Xu F., Hennebold J.D. Endocrine and local control of the primate corpus luteum. *Reprod Biol*. 2013;13(4): 259–271. doi: 10.1016/j.repbio.2013.08.002.
36. Care A.S., Diener K.R., Jasper M.J., Brown H.M., Ingman W.V., Robertson S.A. Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3472–3487. doi: 10.1172/JCI60561.
37. Csapo A.I., Pulkkinen M.O., Ruttner B., Sauvage J.P., Wiest W.G. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112(8):1061–1067. doi: 10.1016/0002-9378(72)90181-0.
38. Воскресенский С.Л., Тришина В.Л. Содержание прогестерона в крови беременных в I и во II триместрах гестации при неблагоприятном завершении беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):32–39. doi: 10.17816/JOWD66432-39.
39. Verhaegen J., Gallos I.D., van Mello N.M., Abdel-Aziz M., Takwoingi Y., Harb H. et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2012;345:e6077. doi: 10.1136/bmj.e6077.
40. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Петрухин В.А., Смольнова Т.Ю., Сутина Л.В. и др. *Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2016. Режим доступа: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-07062016-n-15-4102-3482/prilozhenie/>
41. Puget C., Jouveidi Y., Bauville E., Laviolle B., Bendavid C., Lavoue V., Le Lous M. Serial hCG and progesterone levels to predict early pregnancy outcomes in pregnancies of uncertain viability: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;220:100–105. doi: 10.1016/j.jeogrb.2017.11.020.
42. Devall A.J., Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:30–39. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002.
43. Jurkovic D., Overton C., Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ*. 2013;346:f3676. doi: 10.1136/bmj.f3676.
44. Tulppala M., Björns U.M., Stenman U.H., Wahlström T., Ylikorkala O. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertil Steril*. 1991;56(1):77–80. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54413-6.
45. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
46. Coomarasamy A., Harb H.M., Devall A.J., Cheed V., Roberts T.E., Goranitis I. et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. *Health Technol Assess*. 2020;24(33):1–70. doi: 10.3310/hta24330.
47. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(41):1–92. doi: 10.3310/hta20410.
48. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub5.
49. Li L., Zhang Y., Tan H., Bai Y., Fang F., Faramand A. et al. Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020;127(9):1055–1063. doi: 10.1111/1471-0528.16261.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):e197–e207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002899.
51. Долгушина Н.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Романов А.Ю., Волочаева М.В., Филиппов О.С. и др. *Нормальная беременность. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ)*. 2019. Режим доступа: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekolo/2020/KR_288_norm_berem.pdf.

References

1. Abubakirov A.N., Adamyan L.V., Andreeva E.N., Anshina M.B., Veyukova M.A., Voronin E.E. et al. *Modern approaches to diagnosis and treatment: clinical guidelines (treatment protocol)*. 2019. Moscow; (In Russ.) Available at: <http://www.medkirov.ru/docs/id/4CF1B7>.
2. Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
3. Polushkina E.S., Shmakov R.G. The role of dydrogesterone in habitual miscarriage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):74–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42727056>.
4. Piltonen T.T. Luteal phase deficiency: are we chasing a ghost? *Fertil Steril*. 2019;112(2):243–244. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.06.024.
5. Mesen T.B., Young S.L. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):135–151. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.003.
6. Strauss J., Barbieri R. *Yen & Jaffe's reproductive endocrinology*. 8th ed. Available at: <https://www.elsevier.com/books/yen-and-jaffes-reproductive-endocrinology/strauss/978-0-323-47912-7>.
7. Young S.L., Lessey B.A. Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Semin Reprod Med*. 2010;28(1):5–16. doi: 10.1055/s-0029-1242988.
8. Czyzyk A., Podfigurna A., Genazzani A.R., Meczekalski B. The role of progesterone therapy in early pregnancy: from physiological role to therapeutic utility. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(6):421–424. doi: 10.1080/09513590.2017.1291615.
9. Abraham G.E., Maroulis G.B., Marshall J.R. Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol*. 1974;44(4):522–525. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4413313/>.
10. Hull M.G., Savage P.E., Bromham D.R., Ismail A.A., Morris A.F. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril*. 1982;37(3):355–360. doi: 10.1016/s0015-0282(16)46095-4.
11. Sonntag B., Ludwig M. An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(4):500–507. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04464.x.
12. Schliep K.C., Mumford S.L., Hammond A.O., Stanford J.B., Kissell K.A., Sjaarda L.A. et al. Luteal phase deficiency in regularly menstruating women: prevalence and overlap in identification based on clinical and biochemical diagnostic criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1007–14. doi: 10.1210/jc.2013-3534.
13. Crawford N.M., Pritchard D.A., Herring A.H., Steiner A.Z. Prospective evaluation of luteal phase length and natural fertility. *Fertil Steril*. 2017;107(3):749–755. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.022.
14. Coutifaris C., Myers E.R., Guzik D.S., Diamond M.P., Carson S.A., Legro R.S. et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1264–1272. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.069.
15. Murray M.J., Meyer W.R., Zaino R.J., Lessey B.A., Novotny D.B., Ireland K. et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1333–1343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.030.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):e27–32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
17. Ciampaglia W., Cognigni G.E. Clinical use of progesterone in infertility and assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94 Suppl. 161: 17–27. doi: 10.1111/aogs.12770.
18. Yanushpolsky E. Evidence-based use of progesterone in IVF. In: Racowsky C., Carrell D.T., Schlegel P.N., Fauser B.C. (eds.). *Biennial Review of Infertility*. Springer, Boston, MA; 2011. Vol. 2, pp. 79–90. doi: 10.1007/978-1-4419-8456-2_7.
19. Beckers N.G., Macklon N.S., Eijkemans M.J., Ludwig M., Felberbaum R.E., Diedrich K. et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4186–4192. doi: 10.1210/jc.2002-021953.
20. Hubayter Z.R., Muasher S.J. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril*. 2008;89(4):749–758. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.095.
21. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub2.
22. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E. et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009.
23. Bildik G., Akin N., Seyhan A., Esmaeilian Y., Yakin K., Keles I. et al. Luteal granulosa cells from natural cycles are more capable of maintaining their viability, steroidogenic activity and LH receptor expression than those of stimulated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2019;34(2):345–355. doi: 10.1093/humrep/dey353.
24. Yanushpolsky E.H. Luteal phase support in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015;33(2):118–127. doi: 10.1055/s-0035-1545363.
25. Abubakirov A.N., Adamyan L.V., Anshina M.B., Bichevaya N.K., Danilov V.V., Denisov V.M. et al. *Assisted reproductive techniques and artificial insemination: clinical guidelines (treatment protocol)*. 2019. (In Russ.) Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72113052/>.
26. Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Papanikolaou E.G., Diedrich K., Tarlatzis B.C., Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008;23(4): 1346–1354. doi: 10.1093/humrep/den115.
27. Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H., Kim Y.B., Moon S.Y. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010;93(2):428–436. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.033.
28. Pfister A., Crawford N.M., Steiner A.Z. Association between diminished ovarian reserve and luteal phase deficiency. *Fertil Steril*. 2019;112(2): 378–386. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.032.
29. Radzinskiy V.E., Aganezova N.V., Artyuk N.V., Balan V.E., Bashmakova N.V., Verizhnikova E.V. et al. *Periconceptional multivitamin supplementation. Clinical protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists (MARS). Version 2.0*. Moscow: StatusPraesens; 2020. 128 p. (In Russ.) Available at: <https://praesens.ru/brosyury/protokol-mars-PP/>.
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113(2):305–322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
31. Myers E.R., Eaton J.L., McElligott K.A., Moorman P.G., Chatterjee R., Zakama A.K. et al. *Management of Infertility*. 2019. Available at: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/infertility/research>.
32. Lindsay T.J., Vitrikas K.R. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):308–314. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2015;92(6):437. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822387/>.
33. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J., Quenby S., Stephenson M.D., Sierra S. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167–176. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
34. Lu E., Li C., Wang J., Zhang C. Inflammation and angiogenesis in the corpus luteum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(10):1967–1974. doi: 10.1111/jog.14076.
35. Stouffer R.L., Bishop C.V., Bogan R.L., Xu F., Hennebold J.D. Endocrine and local control of the primate corpus luteum. *Reprod Biol*. 2013;13(4): 259–271. doi: 10.1016/j.repbio.2013.08.002.
36. Care A.S., Diener K.R., Jasper M.J., Brown H.M., Ingman W.V., Robertson S.A. Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3472–3487. doi: 10.1172/JCI60561.
37. Csapo A.I., Pulkkinen M.O., Ruttner B., Sauvage J.P., Wiest W.G. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112(8):1061–1067. doi: 10.1016/0002-9378(72)90181-0.
38. Voskresenskiy S.L., Trishina V.L. The contents of progesterone in the blood of pregnant in I and II trimesters of gestation with an unfavorable outcome of the pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):32–39. doi: 10.17816/JOWD66432-39.
39. Verhaegen J., Gallos I.D., van Mello N.M., Abdel-Aziz M., Takwoingi Y., Harb H. et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2012;345:e6077. doi: 10.1136/bmj.e6077.
40. Adamyan L.V., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Petrukhin V.A., Smol'nova T. Yu., Suturina L.V. et al. *Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management. Clinical guidelines (treatment protocol)*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-07062016-n-15-4102-3482/prilozhenie/>.
41. Puget C., Joueidi Y., Bauville E., Laviolle B., Bendavid C., Lavoué V., Le Lous M. Serial hCG and progesterone levels to predict early pregnancy outcomes in pregnancies of uncertain viability: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;220:100–105. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.11.020.
42. Devall A.J., Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:30–39. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002.
43. Jurkovic D., Overton C., Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ*. 2013;346:f3676. doi: 10.1136/bmj.f3676.
44. Tulppala M., Björns U.M., Stenman U.H., Wahlström T., Ylikorkala O. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertil Steril*. 1991;56(1):77–80. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54413-6.

45. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
46. Coomarasamy A., Harb H.M., Devall A.J., Cheed V., Roberts T.E., Goranitis I. et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. *Health Technol Assess*. 2020;24(33):1–70. doi: 10.3310/hta24330.
47. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(41):1–92. doi: 10.3310/hta20410.
48. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub5.
49. Li L., Zhang Y., Tan H., Bai Y., Fang F., Faramand A. et al. Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020;127(9):1055–1063. doi: 10.1111/1471-0528.16261.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):e197–e207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002899.
51. Dolgushina N.V., Artymuk N.V., Belokrinskaya T.E., Romanov A.Yu., Volochaeva M.V., Filippov O.S. et al. *Physiological pregnancy. Clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG)*. 2019. (In Russ.) Available at: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_288_norm_berem.pdf.

Информация об авторе:

Иванов Илья Андреевич, к.м.н., младший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; doctor.i.ivanov@yandex.ru

Information about the author:

Ilya A. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Associate, Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; doctor.i.ivanov@yandex.ru

Новое в дифференциальной диагностике различных вариантов тромботических микроангиопатий в акушерстве

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

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

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

Резюме

Все варианты тромботической микроангиопатии в акушерской практике развиваются лавинообразно и требуют быстрого решения о выборе тактики лечения. Несмотря на то что все эти заболевания имеют схожие признаки, характерные для синдрома ТМА в целом, они являются отдельными заболеваниями с разной этиологией и патогенезом. В связи с тем, что проявления ТМА практически идентичны при различных болезнях, все они могут имитировать преэклампсию, а терапевтические подходы различаются, проведение дифференциальной диагностики представляется крайне важным и зачастую определяющим прогноз мероприятием.

Описано проведение дифференциально диагностического поиска между различными вариантами ТМА, которые могут развиваться при беременности, т. к. от правильного диагноза зачастую зависит прогноз жизни. Рассмотрены основные отличия преэклампсии/HELLP-синдрома от таких жизнеугрожающих состояний, как атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и катастрофический антифосфолипидный синдром. Предложены алгоритмы диагностического поиска. Обращено внимание на то, что существующие алгоритмы диагностики тяжелой ТМА до получения результатов ADAMTS 13, основанные на выраженности тромбоцитопении и азотемии, а также балльные шкалы во время беременности могут служить ориентиром, но не определяющим диагноз признаком.

Ключом к дифференциальной диагностике является влияние родоразрешения на регресс ТМА: если после родоразрешения выраженность гемолита и тромбоцитопении уменьшается, то можно говорить о «чистых» преэклампсии или HELLP-синдроме. Если сохраняются или нарастают, то следует думать о тромбоцитопенической пурпуре и аГУС. При уровне ADAMTS 13 менее 10% устанавливается диагноз «ТТП», при ADAMTS 13 более 10–20% пациент попадает в «серую зону» и требуется повторное исследование фермента. Если имеются признаки фульминантно развившейся полиорганной недостаточности, особенно у пациента с исходным подозрением на АФС, то можно предполагать КАФС. Для его подтверждения необходимы высокие титры АФА. Кроме того, ТМА могут вызвать: сепсис и различные urgentные акушерские состояния, осложняющиеся развитием ДВС.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, HELLP-синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, тромбоцитопеническая пурпура, экулизумаб

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Виноградова М.А. Новое в дифференциальной диагностике различных вариантов тромботических микроангиопатий в акушерстве. *Медицинский совет.* 2021;(3):98–105. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-98-105.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New in the differential diagnosis of different variants of thrombotic microangiopathies in obstetrics

Tatyana V. Kirsanova✉, ORCID: 0000-0002-6125-590X, a_tatya@mail.ru

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

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

Abstract

All variants of thrombotic microangiopathy (TMA) in obstetric practice develop in an avalanche-like manner and require a rapid decision on the choice of treatment tactics. Although all these diseases have similar features, typical of the TMA syndrome as a whole, they are separate diseases with differing etiology and pathogenesis. Because the manifestations of TMA are almost identical in the different diseases, they may all imitate pre-eclampsia and the therapeutic approaches differ, a differential diagnosis is essential and often determines the prognosis.

The differential diagnostic search between the different TMA variants that can develop in pregnancy is described, as the prognosis of life often depends on the correct diagnosis. The main differences between pre-eclampsia/HELLP syndrome and life-threatening conditions such as atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura and catastrophic antiphospholipid syndrome are considered. Algorithms of diagnostic search are proposed. Attention is drawn to the fact that existing algorithms for the diagnosis of severe TMA prior to ADAMTS 13 results, based on the severity of thrombocytopenia and azotemia

as well as scoring during pregnancy can serve as a guide, but not as a defining feature of the diagnosis.

The key to the differential diagnosis is the effect of delivery on the regression of TMA: if hemolysis and thrombocytopenia decrease after delivery, one can speak of 'pure' pre-eclampsia (PE) or HELLP-syndrome. If persistent or increasing, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and aHUS should be considered. With an ADAMTS 13 level of less than 10%, a diagnosis of TTP is made. With ADAMTS 13 over 10–20%, the patient falls into the «grey zone» and a repeat enzyme test is required. If there are signs of fulminant multiple organ failure, especially in a patient with initial suspicion of APS, CAPS can be suspected. To confirm it, high titres of APA are required. In addition, TMA may cause: sepsis and various urgent obstetric conditions complicated by the development of DIC.

Keywords: thrombotic microangiopathy, HELLP syndrome, atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombocytopenic purpura, eculizumab

For citation: Kirsanova T.V., Vinogradova M.A.. New in the differential diagnosis of different variants of thrombotic microangiopathies in obstetrics. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):98–105. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-98-105.

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

ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия мы все чаще и чаще сталкиваемся с различными вариантами тромботических микроангиопатий (ТМА) в акушерской практике. Причем, несмотря на настороженность и умение клинически распознать угрожающий симптомокомплекс, сложных вопросов дифференциальной диагностики становится все больше.

Известно, что ТМА развивается вследствие повреждения эндотелиальных клеток различных органов, преимущественно почек, головного мозга, печени и сердца. Диагностика феномена ТМА чаще всего основывается на выявлении классической клинико-лабораторной триады, представляющей сочетание тромбоцитопении, механической гемолитической анемии и органной дисфункции, особенно поражения центральной нервной системы, почек (острое повреждение почек – ОПП) и сердца.

Еще 20 лет назад при возникновении гемолиза и тромбоцитопении во время беременности обсуждался только HELLP-синдром. Он остается наиболее частой причиной гемолиза и тромбоцитопении с поражением почек, печени и других органов во время беременности, как и тяжелая преэклампсия (ПЭ) [1–5]. Однако имеются и другие заболевания, в клинической картине которых ТМА может выходить на первый план болезни. Острая жировая дистрофия печени при беременности может сопровождаться некоторыми признаками ТМА [6]. Реже ТМА, ассоциированная с беременностью, связана с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС или комплемент-опосредованная ТМА) или тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП). Характерная триада также может быть обнаружена при тяжелых аутоиммунных заболеваниях, в основном системной красной волчанке (СКВ) и катастрофическом антифосфолипидном синдроме (КАФС) [3, 7]. В последнем случае диагноз антифосфолипидного синдрома (АФС) или отдельные его проявления, такие как синдром потери плода или тромбозы, чаще всего уже были до данной беременности, что упрощает его диагностику. Кроме этого, в связи с ростом септических осложнений в акушерстве, в т. ч. и фульминантных форм, увеличилось количество вторичных ТМА, ассоциированных с инфекцией. При этом именно клиническая картина ТМА может выходить на первый план

в течении септического процесса, тогда как лихорадки и других признаков инфекции может не быть [8].

Все ТМА могут развиваться относительно медленно, что хорошо известно нефрологам. Когда волны тромботической окклюзии сосудов микроциркуляторного русла почек сменяются затишьем, репаративные способности эндотелия и определяют дальнейший ход болезни. ТМА в акушерской практике развиваются лавинообразно и требуют быстрого решения о выборе тактики лечения. В связи с тем, что ТТП, аГУС, КАФС и септическая ТМА встречаются относительно редко, их проявления практически идентичны, а терапевтические подходы к ведению таких пациенток различаются, проведение дифференциальной диагностики представляется крайне важным и зачастую определяющим прогноз мероприятием.

ДИАГНОСТИКА ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

ТМА при беременности диагностируется на основании сочетания тромбоцитопении (количества тромбоцитов $< 100-150 \times 10^9/\text{л}$), уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке $> 1,5$ верхнего предела нормального уровня и наличия шизоцитов в мазке крови или при верификации признаков ТМА при биопсии почки (или другого органа) [9, 10].

ОПП встречается при большинстве вариантов ТМА, ассоциированных с беременностью, за исключением ТТП. Общепринятого определения ОПП во время беременности не существует. Рекомендации по улучшению глобальных исходов при заболеваниях почек (KDIGO) позволяют диагностировать ОПП при увеличении уровня сывороточного креатинина $> 25\%$ по сравнению с исходными значениями [10].

В основе большинства акушерских ТМА лежит повреждение эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла, опосредованное различными патогенетическими механизмами, но проявляющееся сходной клинической симптоматикой и морфологическими признаками. Морфологическая картина всех ТМА неспецифична, в связи с чем нельзя ориентироваться только на данные гистологического исследования для верификации диагноза.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и патогенеза различных вариантов ТМА, что позволило создать новую классификацию, в которой выделяют т.н. первичные варианты, когда ТМА развивается в отсутствие других заболеваний, и вторичные, когда ТМА развивается вторично при наличии другой болезни [9].

ПЕРВИЧНЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ

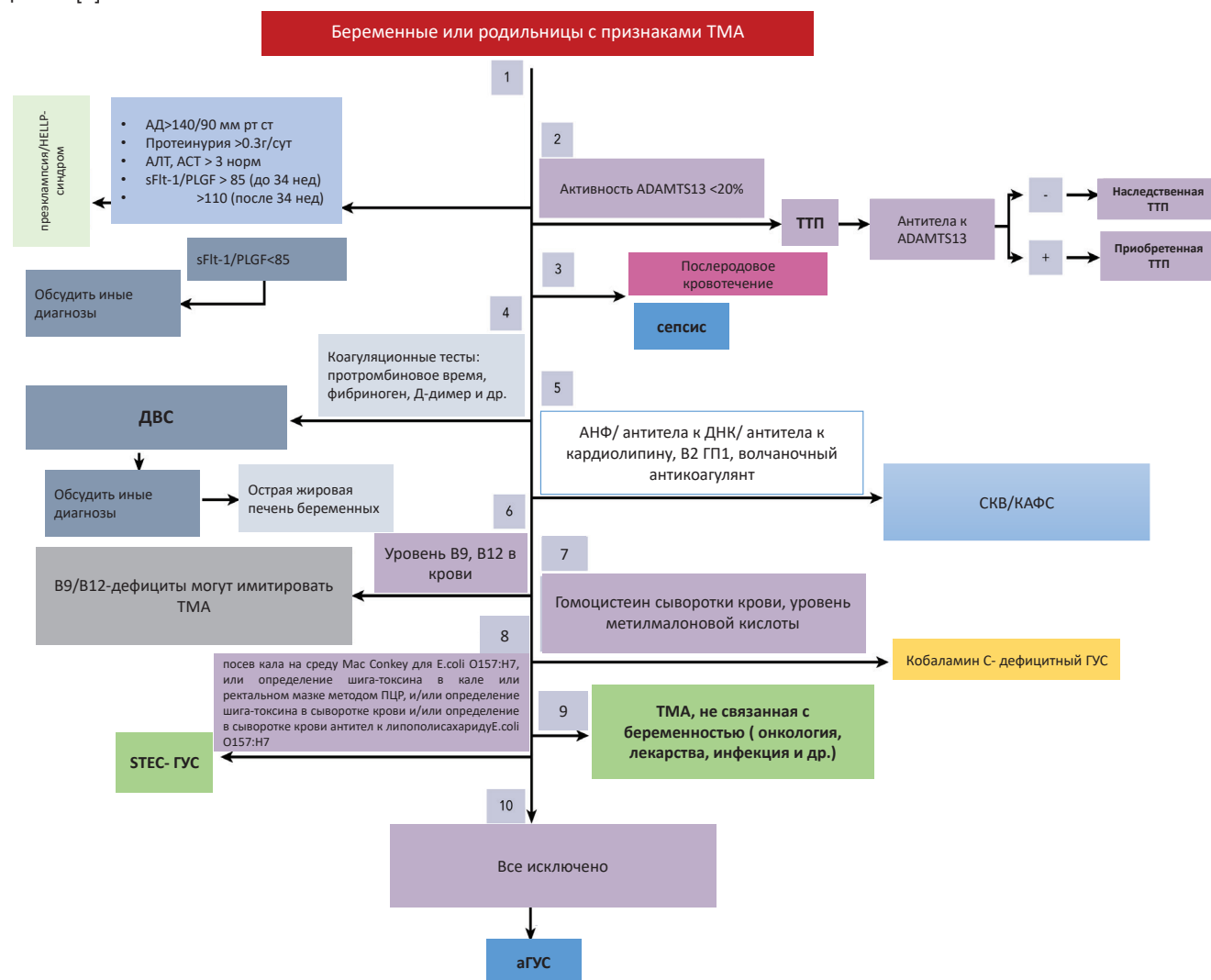
К первичным ТМА, ассоциированным с беременностью, относят прежде всего тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП). Связанная с беременностью ТТП обычно возникает в результате тяжелого дефицита ADAMTS 13, специфической металлопротеиназы, которая

расщепляет сверхбольшие мультимеры фактора фон Виллебранда [9].

На долю акушерской ТТП приходится от 10 до 30% всех случаев ТТП у взрослых (17% всех случаев ТТП приходится на женщин детородного возраста) [11–13]. За прошедший год было предложено изменение в критериях диагностики тяжелого дефицита ADAMTS 13. Если ранее этот уровень был менее 10%, то теперь международная рабочая группа предлагает повысить порог, меньше которого устанавливается ТТП, до 20%, тогда как в международных рекомендациях по лабораторному измерению ADAMTS 13 (ICSH) от 2020 г. ТТП диагностируется при активности фермента 10% и менее [9]. В руководстве ISTH по диагностике ТТП 2020 г. интервал 10–20% оценивается как пограничный и требует исключения других заболеваний. По-видимому, пока придется

● **Рисунок 1.** Алгоритм первичного обследования у пациенток с ТМА, развившейся во время беременности и/или в послеродовом периоде [9]

● **Figure 1.** Algorithm of initial assessment in patients with TMA that developed during pregnancy and/or in the postpartum period [9]



Примечание. До установления диагноза атипичного ГУС необходимо исключить иные причины ТМА, ассоциированной с беременностью (сверху вниз).

Эти шаги не являются обязательными и выполняются в индивидуальном порядке при клиническом подозрении

СКВ – системная красная волчанка, КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АД – артериальное давление, АНФ – антитяжельный фактор, ГП1 – гликопротеин I, PLGF – плацентарный фактор роста, sFlt1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1.

выделять «серую зону» активности фермента с мониторингом уровня в дальнейшем [14, 15].

Дефицит менее 10% документируется с разной частотой: от 1 из 17 000 до 1 из 200 000 беременных, что делает ТТП редким осложнением беременности [16]. Кроме того, беременность является признанным триггером ТТП у женщин с генетическим дефицитом уровня ADAMTS 13. В недавнем исследовании доля наследственных ТТП (24%) среди ассоциированных с беременностью случаев ТТП была намного выше, чем у взрослых ТТП в целом (<5%) [13].

При нормальной беременности активность ADAMTS 13 постепенно и неуклонно снижается, достигая минимальных значений (в два раза меньше) ко второму триместру и сохраняясь на этом уровне до родов (вероятно, из-за повышенного высвобождения фактора фон Виллебранда при беременности).

Снижение активности ADAMTS 13 (от 20 до 40%) также было зарегистрировано у пациентов с ПЭ/эклампсией, HELLP-синдромом или связанным с беременностью ГУС, что, по-видимому, говорит о сложности патогенеза различных вариантов ТМА в акушерстве.

Таким образом, ТТП при беременности можно четко дифференцировать по тяжелому дефициту (<10%) активности ADAMTS 13, а при дефиците от 10 до 20% наблюдать за ним в динамике [17, 18].

ГУС, ассоциированный с беременностью, также является редким заболеванием [19]. В наибольшей опубликованной серии на него приходилось 16% всех случаев атипичного ГУС (аГУС), встречающихся у женщин в возрасте от 18 до 45 лет [20], тогда как предполагаемая частота аГУС в общей популяции составляет ~0,5 на 1000 000 человек. ГУС, связанный с беременностью, долгое время считался частью спектра вторичных ТМА. Тем не менее сразу несколько исследований [21, 22] установили, что связанный с беременностью ГУС и опосредованный избыточной активацией комплемента аГУС у небеременных имеют не только однотипную клиническую картину с выраженной ОПП (от 41 до 71% пациентов нуждаются в заместительной почечной терапии) и плохие почечные исходы при отсутствии специфического лечения (достижение терминальной стадии почечной недостаточности в 53% случаев), но и аналогичную генетическую картину с мутациями в генах, кодирующих белки – регуляторы комплемента (от 41 до 56% случаев) [20, 22]. Таким образом, в настоящее время принято, что связанный с беременностью ГУС относится к спектру опосредованного комплементом аГУС, т.е. к первичным вариантам ТМА.

АГУС, ассоциированный с беременностью, является единственной формой ТМА, которая наиболее часто встречается (три четверти случаев) в послеродовом периоде (до 3 мес. после родов). Поэтому ТМА, дебютирующая в послеродовом периоде при протекающей без осложнений беременности, сразу должна наводить на мысль об аГУС. Реже аГУС, связанный с беременностью, возникает во время беременности. АГУС представляет собой комплемент-опосредованную ТМА, развивающуюся

вследствие избыточной активации системы комплемента, у большей половины пациентов обусловленной генетическими нарушениями комплементарной регуляции.

ВТОРИЧНЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ

Несмотря на то что механизмы ТТП и ГУС, связанных с беременностью, ясны, ТМА, ассоциированная с беременностью, по-прежнему вызывает сложные диагностические и терапевтические вопросы. С одной стороны, ПЭ/эклампсия и HELLP-синдром, которые встречаются гораздо чаще, чем ТТП и аГУС, могут иметь клинические и лабораторные особенности ТМА, которые в подавляющем большинстве случаев спонтанно исчезают через 48–72 ч после родов. С другой стороны, пациенты с аГУС (и в меньшей степени с ТТП) часто имеют тяжелую гипертензию, протеинурию и ОПП в качестве первых симптомов и могут имитировать ПЭ/эклампсию или HELLP-синдром. Более того, беременность у пациенток с уже установленными аГУС или ТТП может быть осложнена ПЭ/эклампсией или HELLP-синдромом [23, 24].

ПЭ и HELLP-синдром относятся к многочисленным вторичным ТМА, развитие которых связано с различными заболеваниями или состояниями. В связи с тем, что их развитие без беременности невозможно, их еще называют «чистыми акушерскими ТМА», относя к ним презеклампсию/эклампсию и HELLP-синдром. Кроме этого, имеются ТМА, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями: системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией, антифосфолипидным синдромом (АФС), в рамках которого может реализовать себя катастрофический АФС (КАФС). Хорошо известны инфекционно-ассоциированные ТМА (в т.ч. ВИЧ-ассоциированная) и ТМА, ассоциированная со злокачественными новообразованиями. Описаны также варианты ТМА, ассоциированной с лекарственными препаратами: хинином, интерфероном, ингибиторами кальциейрина, противоопухолевыми препаратами, оральными контрацептивами, валацикловиром и др.

АЛГОРИТМЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОТИЧЕСКИМИ МИКРОАНГИОПАТИЯМИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Диагноз «аГУС» всегда является диагнозом исключения. Он должен быть подтвержден лабораторными данными, исключаящими другие ТМА, прежде всего ТТП и вторичные ТМА.

Тщательный сбор анамнеза, в т.ч. семейного и акушерского, оценка факторов риска развития сепсиса, спрос про использование лекарственных препаратов, физикальный осмотр, полное клинико-лабораторное обследование при дебюте ТМА позволят сэкономить драгоценное время и правильно выбрать маршрут.

Диагностический и в некоторой степени терапевтический подход может отличаться у пациента с первым эпизодом связанной с беременностью ТМА (необходимость

в обширном диагностическом обследовании) по сравнению с пациентом с ТТП, аГУС или аутоиммунным заболеванием в анамнезе, у которого наблюдается рецидив при беременности.

Алгоритм диагностики ТМА, связанной с беременностью, имеет два краеугольных камня. Первый заключается в том, что надо срочно исключить ТТП. Второй – вовремя диагностировать комплемент-опосредованный аГУС, чтобы начать специфическое лечение. На сегодняшний день не существует надежного диагностического теста на аГУС. До сих пор диагноз «аГУС» ставится путем исключения, как только все другие причины ТМА будут отвергнуты с разумной клинической вероятностью [9]. Только после этого назначается антикомплемментарный препарат Экулизумаб, подавляющий избыточную активацию комплемента [25, 26].

Следует ориентироваться на алгоритм диагностики акушерской ТМА, предложенной международной рабочей группой по ТМА (рис. 1) [9]. Эта пошаговая процедура направлена на поиск или исключение всех возможных причин ТМА, связанных с беременностью, включая редкие, поскольку некоторые из них требуют специального лечения. Тестирование активности ADAMTS 13 имеет первостепенное значение, поскольку диагностика ТТП основана только на этом анализе. Однако, даже если кровь была взята и отправлена на срочное тестирование активности ADAMTS 13, результат необходимо ждать до нескольких дней. Попытки ускорить нозологическую диагностику ТМА привели к появлению алгоритма Коппо: в неосложненных случаях, т. е. без продолжающихся патологических состояний, связанных с активацией комплемента, количество тромбоцитов $> 30\,000/\text{мм}^3$ и/или креатинин выше 2,3 мг/дл указывают в большей степени на аГУС, а не на ТТП. Кроме того, появилась шкала PLASMIC для диагностики ТТП. Эти алгоритмы показали свою довольно высокую специфичность и чувствительность в неакушерских ситуациях, тогда как все случаи развития ТМА в акушерстве являются исходно осложненными. Данные методы должны быть лишь ориентиром, но не должны определять тактику в таких ситуациях [9].

Первоначальное обследование беременных с нетипичными признаками ПЭ должно включать оценку соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1/плацентарного фактора роста (sFlt1/PlGF), позволяющего диагностировать ПЭ в сомнительных случаях. Отношение sFlt1/PlGF более 85 до 34 нед. беременности и более 110 после 34 нед. явно указывают на ПЭ/эклампсию или HELLP-синдром, тогда как отношение ниже 38 предполагает альтернативный диагноз [27–29].

Синдром потери плода и/или тромбоз в анамнезе должны побудить к мультидисциплинарной оценке наличия аутоиммунных заболеваний, лежащих в основе ТМА (в основном СКВ и КАФС), которые могут требовать срочное начало иммуносупрессивной и/или антикоагулянтной терапии [7].

В некоторых случаях следует исключить другие редкие диагнозы. При наличии признаков поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно диареи, необходимо

исключение еще одного редкого ГУС. Ранее его называли типичным, сейчас он носит название STEC ГУС, или ГУС, ассоциированный с энтеропатогенной кишечной палочкой, продуцирующей шига-подобный токсин (ST – Shiga toxin, EC – E. coli). Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации пациентки в стационар до начала антибактериальной терапии. Для исключения STEC ГУС показаны посев кала для выявления культуры STEC (на среду Mac Conkey для E. coli O157: H7) или определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР, а также определение шига-токсина в сыворотке крови и/или определение в сыворотке крови антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа E. coli O157: H7 [9].

При развитии симптомов ТМА у юных беременных необходимо подумать о ГУС, связанном с дефицитом кобаламина C. Это редкая форма ТМА, поражающая в основном детей и молодых людей. Для ее диагностики необходимо измерение уровней гомоцистеина в крови и уровней метилмалоновой кислоты в моче или плазме и в конечном итоге обследование на гомоцистинурию [30].

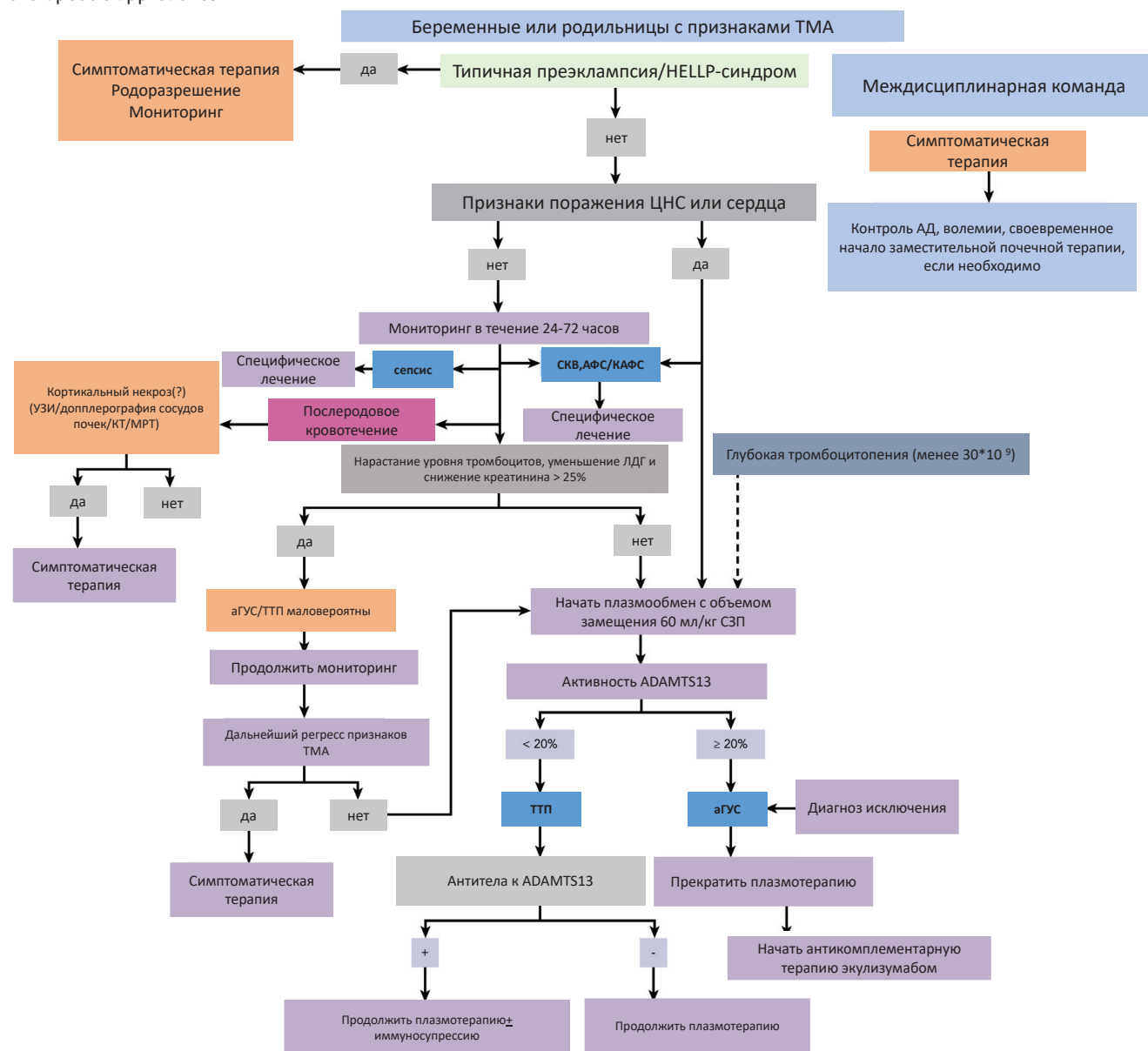
Наконец, ассоциированная с беременностью ТМА может быть связана с почечным кортикальным некрозом (необратимый ишемический некроз коркового слоя почек). В недавнем французском отчете [31, 32] сообщается о довольно частом развитии кортикального некроза у пациентов с тяжелым кровотечением, требующим применения транексамовой кислоты. Тем не менее суммарный риск его невелик, но при массивном кровотечении стоит о нем помнить, особенно если гемолиз и тромбоцитопения спонтанно купировались, а анурия/тяжелая олигурия и почечная недостаточность прогрессируют. Отсутствие кровотока в паренхиме или уменьшение размеров коры почек по данным визуализационных методов позволяет установить острый кортикальный некроз (рис. 2).

Когда вышеупомянутые диагнозы были исключены, устанавливается аГУС. Исследования уровня отдельных белков комплемента, а также гемолитической активности не требуется для диагностики и лечения аГУС. Как нормальные, так и, наоборот, пониженные уровни C3, C4, фактора H, фактора I и фактора B в сыворотке и/или повышенные уровни растворимого C5b-9 не являются синонимами аГУС в связи с тем, что активация комплемента может быть временной и самоограничивающейся при других формах ТМА, связанных с беременностью [33, 34]. Тем не менее дополнительное обследование рекомендуется уже после купирования острой волны ТМА: обнаружение патогенного варианта в генах, кодирующих белки – регуляторы комплемента, ретроспективно подтверждает диагноз опосредованного комплементом ГУС, хотя отрицательные генетические тесты не исключают ГУС, связанный с беременностью [1, 35, 36]. Генетическое обследование необходимо в долгосрочной перспективе для принятия решения о прекращении антикомплемментарной терапии.

В большинстве, если не во всех случаях развития ТМА при беременности следует рассмотреть возможность экстренного родоразрешения, поскольку этого может быть достаточно для купирования таких вариантов ТМА, ассо-

● **Рисунок 2.** Алгоритм дифференциальной диагностики ТМА при беременности и в послеродовом периоде с описанием терапевтических подходов

● **Figure 2.** Algorithm for the differential diagnosis of TMA during pregnancy and in the postpartum period with a description of therapeutic approaches



СЗП – свежемороженая плазма, УЗИ – ультразвуковое исследование, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, СКВ – системная красная волчанка, КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром

цированных с беременностью, как ПЭ/эклампсия, HELLP-синдром, или, по крайней мере, для более быстрого уменьшения влияния беременности (как триггера ТТП и аГУС). Во время инициации терапии ТМА после предварительного забора анализа крови (sFlt-1/PlGF и ADAMTS 13) следует начинать плазмообмен до уточнения диагноза при диагностике ТМА у пациента с атипичными проявлениями ПЭ/эклампсии или HELLP-синдрома и опасными для жизни неврологическими (судороги, измененное сознание, кома) или сердечными (повышенные уровни тропонина при систематическом скрининге, электрокардиографические аномалии, измененная сердечная функция) нарушениями. Кроме того, urgentный

плазмообмен требуется и при тяжелой тромбоцитопении ($<30 \times 10^9$ г/л). Такой подход объясняется тем, что плазмообмен всегда следует проводить до получения результатов активности ADAMTS 13 [9].

Кроме этого, во всех других случаях ТМА, когда через 24–72 ч тщательного наблюдения не происходит улучшения лабораторных показателей, можно говорить об увеличении уровня тромбоцитов, уменьшении уровня ЛДГ как маркера гемолиза и более чем 25%-ном снижении креатинина сыворотки. Именно во время начальной фазы (4–5 дней) плазматерапии завершается дифференциальная диагностика. После завершения диагностического поиска плазмаферез продолжается только в том случае,

если установлен диагноз «ТТП» и в редких случаях «КАФС». Если путем исключения всех альтернативных диагнозов верифицирован аГУС, пациентку переводят на лечение экулизумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время беременности возможно развитие любого варианта ТМА: как чисто акушерской (ПЭ, HELLP-синдром),

так и первичной (аГУС и ТТП). При этом клинические проявления ТМА не являются специфичными. Проведение дифференциальной диагностики является ключевой задачей клиницистов, а также специалистов разного профиля. Именно междисциплинарный подход и позволяет верно установить диагноз и подобрать терапию.



Поступила / Received 19.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.03.2021

Список литературы / References

- Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681–696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
- George J.N., Nester C.M., McIntosh J.J. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:644–648. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.644.
- George J.N., Nester C.M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654–666. doi: 10.1056/NEJMra1312353.
- Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А. Имитаторы тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью. *Акушерство и гинекология*. 2016;(12):5–14.
- Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Fedorova T.A. The imitators of severe preeclampsia and HELLP syndrome: Different types of pregnancy-associated thrombotic microangiopathy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(12):5–14. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.12.5–14.
- Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P., Saito S. et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
- Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratinam S., Magee L.A., de Groot C.J.M., Hofmeyr G.J. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
- Liu J., Ghaziani T.T., Wolf J.L. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):838–846. doi: 10.1038/ajg.2017.54.
- Silver R.M. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Semin Perinatol*. 2018;42(1):26–32. doi: 10.1053/j.semper.2017.11.006.
- Burlinson C.E.G., Sirounis D., Walley K.R., Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. *Int J Obstet Anesth*. 2018;36:96–107. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.04.010.
- Fakhouri F., Scully M., Provot F., Blasco M., Coppo P., Noris M. et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020;136(19):2103–2117. doi: 10.1182/blood.202005221.
- Kellum J.A., Aspelin P., Barsoum R.S., Burdman E.A., Goldstein S.L., Herzog C.A. et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138. Available at: [https://www.kisupplements.org/issue/S2157-1716\(12\)X7200-9](https://www.kisupplements.org/issue/S2157-1716(12)X7200-9).
- Fujimura Y., Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998–2008. *Intern Med*. 2010;49(1):7–15. doi: 10.2169/internalmedicine.49.2706.
- Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., Rondeau E., Zouiti F., Boisseau P. et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e237–e245. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
- Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., Coppo P., Geldziler B., Iorio A. et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2486–2495. doi: 10.1111/jth.15006.
- Mackie I., Mancini I., Muia J., Kremer Hovinga J., Nair S., Machin S., Baker R. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(6):685–696. doi: 10.1111/ijlh.13295.
- Moatti-Cohen M., Garrec C., Wolf M., Boisseau P., Galicier L., Azoulay E. et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;119(24):5888–5897. doi: 10.1182/blood-2012-02-408914.
- Delmas Y., Helou S., Chabanier P., Ryman A., Pelluard F., Carles D. et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15(1):137. doi: 10.1186/s12884-015-0557-5.
- Lattuada A., Rossi E., Calzarossa C., Candolfi R., Mannucci P.M. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica*. 2003;88(9):1029–1034. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12969811/>.
- Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T., Legendre P., Ameziene N., Tsatsaris V. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1703–1709. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.223610.
- Bayer G., von Tokarski F., Thoreau B., Bauvois A., Barbet C., Cloarec S. et al. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):557–566. doi: 10.2215/CJN.11470918.
- Bruehl A., Kavanagh D., Noris M., Delmas Y., Wong E.K.S., Bresin E. et al. Hemolytic uraemic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1237–1247. doi: 10.2215/CJN.00280117.
- Fakhouri F., Roumenina L., Provot F., Sallée M., Caillard S., Couzi L. et al. Pregnancy-associated hemolytic uraemic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):859–886. doi: 10.1681/ASN.2009070706.
- Huerta A., Arjona E., Portoles J., Lopez-Sanchez P., Rabasco C., Espinosa M. et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uraemic syndrome. *Kidney Int*. 2018;93(2):450–459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022.
- Rehberg J.F., Briery C.M., Hudson W.T., Boffill J.A., Martin J.N. Jr. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;108(3 Pt. 2):817–820. doi: 10.1097/01.AOG.0000215994.25958.31.
- Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., Давыдкин И.Л., Константинова Т.С., Шамрай В.С. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):77–84.
- Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., Давыдкин И.Л., Константинова Т.С., Шамрай В.С. et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(7):77–84. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818.
- Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E.A., Gapchenko E., Markova O., Zuev E., Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019;134(1 Suppl.):3748. doi: 10.1182/blood-2019-125693.
- Pourrat O., Coudroy R., Pierre F. ADAMTS13 deficiency in severe postpartum HELLP syndrome. *Br J Haematol*. 2013;163(3):409–410. doi: 10.1111/bjh.12494.
- Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennström M. et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
- Verloren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Zeisler H., Calda P. et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63(2):346–352. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.
- Caillon H., Tardif C., Pellumet E., Winer N., Masson D. Evaluation of sFlt-1/PlGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-

- eclampsia: experience in a specialized perinatal care center. *Ann Lab Med*. 2018;38(2):95–101. doi: 10.3343/alm.2018.38.2.95.
31. George J.N. Cobalamin C deficiency-associated thrombotic microangiopathy: uncommon or unrecognized? *Lancet*. 2015;386(9997):1012. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00077-X.
 32. Frimat M., Decambron M., Lebas C., Moktefi A., Lemaitre L., Gnemmi V. et al. Renal cortical necrosis in postpartum hemorrhage: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):50–57. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.022.
 33. Fakhouri F., Deltombe C. Pregnancy-related acute kidney injury in high income countries: still a critical issue. *J Nephrol*. 2017;30(6):767–771. doi: 10.1007/s40620-017-0440-8.
 34. Scully M., Thomas M., Underwood M., Watson H., Langley K., Camilleri R.S. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014;124(2):211–219. doi: 10.1182/blood-2014-02-553131.
 35. Fremaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A., Bienaimé F., Dragon-Durey M.A., Ngo S. et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554–562. doi: 10.2215/CJN.04760512.
 36. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310.

Вклад авторов

Концепция статьи – Кирсанова Т.В., Виноградова М.А.

Написание текста – Кирсанова Т.В., Виноградова М.А.

Обзор литературы – Кирсанова Т.В.

Перевод на английский язык – Виноградова М.А.

Анализ материала – Кирсанова Т.В., Виноградова М.А.

Contribution of authors

Concept of the article – Tatyana V. Kirsanova, Mariya A. Vinogradova

Text development – Tatyana V. Kirsanova, Mariya A. Vinogradova

Literature review – Tatyana V. Kirsanova

Translation into English – Mariya A. Vinogradova

Material analysis – Tatyana V. Kirsanova, Mariya A. Vinogradova

Информация об авторах:

Виноградова Мария Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; mary-grape@ya.ru

Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_tatya@mail.ru

Information about the authors:

Mariya A. Vinogradova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; mary-grape@ya.ru

Tatyana V. Kirsanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_tatya@mail.ru

Нарушения сексуальной функции у пациенток в постменопаузе

А.З. Хашукова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru
М.В. Бурденко¹, ORCID: 0000-0002-0304-4901, bmv-0306@rambler.ru
А.В. Оверко¹, ORCID: 0000-0002-4629-9074, arabakor@gmail.com
Т.Е. Рыжова², ORCID: 0000-0002-0523-846X, lesnoy_elf@list.ru
М.С. Сафони́на¹, ORCID: 0000-0003-4252-4024, marixie.s@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, ул. 1-я Леонова, д. 16

Резюме

Введение. Согласно данным исследований за последние годы, в настоящее время расстройства сексуальной сферы широко распространены среди пациенток в постменопаузе и оказывают существенное влияние на качество их жизни.

Цель. Проанализировав различные источники литературы, определить основные причины нарушения сексуальной функции у пациенток в постменопаузе и способы их лечения.

Материалы и методы. В ходе исследования проблемы было проанализировано 25 источников литературы – как российских, так и зарубежных, датируемых 2007–2020 гг.

Результаты и обсуждение. В данной статье рассмотрены основные этиологические аспекты расстройств сексуальной сферы у женщин в постменопаузе, таких как расстройства сексуального влечения, болевые сексуальные расстройства, оргазмические расстройства. Представлена роль физиологических процессов, происходящих в организме женщины в данный возрастной период в формировании сексуальной дисфункции, а именно влияние недостаточности половых гормонов (в частности эстрогенов) и генитоуринарного синдрома на нарушения сексуальной сферы. Описаны основные методы лечения, включающие заместительную гормональную терапию, использование неинвазивных лазерных технологий, хирургическую коррекцию дисфункции и атрофии мышц тазового дна. Особое внимание уделено применению синтетического стероида тиболона и препарата для лечения гипопиридемии флибансерина, представлены данные об их высокой эффективности.

Выводы. Основное место среди проявлений сексуальной дисфункции занимают расстройства сексуального влечения и болевые сексуальные расстройства. Потому так важно уделять внимание этой проблеме, а лечение сексуальной дисфункции должно быть направлено на устранение ее причин.

Заключение. Во многих случаях сексуальной дисфункции необходима психотерапия. Менопаузальная гормональная терапия положительно влияет на сексуальную функцию пациенток. Терапия тестостероном в данном случае обоснована, но используется редко, так как имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний. Синтетические стероиды (тиболол) показали хороший результат в лечении сексуальных нарушений.

Ключевые слова: сексуальная дисфункция, постменопауза, сексуальные расстройства, причины, гормональная терапия

Для цитирования: Хашукова А.З., Бурденко М.В., Оверко А.В., Рыжова Т.Е., Сафони́на М.С. Нарушения сексуальной функции у пациенток в постменопаузе. *Медицинский совет*. 2021;(3):106–111. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-106-111.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disorders of sexual function in postmenopausal patients

Asiyat Z. Khashukoeva^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru
Marina V. Burdenko¹, ORCID: 0000-0002-0304-4901, bmv-0306@rambler.ru
Alexey V. Overko¹, ORCID: 0000-0002-4629-9074, arabakor@gmail.com
Tatyana E. Ryzhova², ORCID: 0000-0002-0523-846X, lesnoy_elf@list.ru
Marina S. Safonina¹, ORCID: 0000-0003-4252-4024, marixie.s@gmail.com

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

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia

Abstract

Introduction. Research in recent years has shown that sexual dysfunction is now common in post-menopausal women and that it has a significant impact on their quality of life.

Aim: to identify the major causes of sexual dysfunction in postmenopausal women and their treatment options, by analysing different literature sources.

Materials and methods. During the study of this problem, 25 sources of literature, both Russian and foreign, dating from 2007 to 2020 were analysed.

Results and discussion. The main etiological aspects of sexual dysfunction in postmenopausal women, such as disorders of sex-

ual desire, sexual pain disorders, orgasmic disorders are considered in this article. The role of physiological processes occurring in a woman's organism during this age period in the formation of sexual dysfunction is presented, namely, the influence of insufficiency of sex hormones (In particular, estrogens) and genitourinary syndrome on disorders of the sexual sphere.

The main methods of treatment are described, including hormone replacement therapy, the use of non-invasive laser technology, and surgical correction of the dysfunction and atrophy of the pelvic floor muscles. Particular attention is paid to the use of the synthetic steroid tibolone and flibanserin, a drug used to treat hypoactive sexual desire disorder, and the data concerning their high efficacy are presented.

Conclusions. The predominant manifestation of sexual dysfunction are disorders of sexual desire and sexual pain disorders. Thus it is important to pay attention to this problem and to treat sexual dysfunction by treating its causes.

Conclusion. The treatment of sexual dysfunction must address the causes. In many cases, psychotherapy is necessary. MHT has a positive effect on the sexual function of patients. Testosterone therapy is justified in this case, but is rarely used, as it has a number of side effects and contraindications. Synthetic steroids (Tibolone) have shown good results in the treatment of sexual dysfunction.

Keywords: sexual dysfunction, postmenopausal women, sexual disorders, causes, hormonal therapy

For citation: Khashukoeva A.Z., Burdenko M.V., Overko A.V., Ryzhova T.E., Safonina M.S. Disorders of sexual function in postmenopausal patients *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):106–111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-106-111.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сексуальное здоровье по определению ВОЗ – это совокупность эмоциональных, соматических, интеллектуальных и социальных факторов, положительно влияющих на укрепление личности, любовные отношения и социальные взаимодействия. Нервные, эндокринные, сосудистые, психологические и социальные факторы в различной степени воздействуют на женскую сексуальность. Только при наличии физического, психического и эмоционального благополучия женщина может испытывать желание, возбуждение и оргазм. Сексуальная дисфункция – широко распространенное заболевание, и одной из главных его причин являются изменения в организме, происходящие с возрастом [1].

Кроме физиологических изменений, происходящих в организме после 60 лет, существенное влияние на сексуальность оказывает психосоциальный фактор. С возрастом женщины становятся более эмоциональными, чувствительными к партнеру и поэтому часто избегают проникающего секса и удовлетворяются иными формами внимания. Нередко можно наблюдать синдром закрытых дверей, у пожилых женщин формируется образ бабушки – образ, который исключает сексуальность [2].

Однако почти все эти проблемы можно решить тем или иным способом, и поэтому главной причиной отсутствия секса у женщин в постменопаузе является нежелание обсуждать эти проблемы с врачом, а доктора, в свою очередь, не затрагивают эту тему. Поэтому осведомленность в данных вопросах позволит многим не просто решить, но в некоторых случаях и предотвратить большинство сексуальных нарушений, как отмечают L. Granville et al. в своей научной работе [3].

В наше время существует огромное количество различных способов решения тех или иных проблем, нарушающих сексуальную жизнь пожилых. У женщин нередко наблюдается уход от коитальных контактов из-за инволютивных изменений в половом аппарате, что является

причиной возникновения болевых ощущений. Введение во врачебную практику новейших методов лечения позволяет решать различные вопросы и возвращать в жизнь женщин положительные эмоции от секса.

Необходимо рассмотреть проблему с разных точек зрения, чтобы найти наиболее оптимальный подход к ее решению.

Цель исследования – проанализировав различные источники литературы, определить основные причины нарушения сексуальной функции у пациенток в постменопаузе и способы их лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования данной проблемы было проанализировано 25 источников литературы – как российских, так и зарубежных, датируемых 2007–2020 гг.

Виды сексуальной дисфункции

Секс – важная составляющая семейной жизни, он поднимает настроение, приносит положительные эмоции, укрепляет отношения. Кроме того, в проспективном исследовании M.S. Allen, начавшемся в 2018 г., говорится о взаимосвязи сексуальной активности, эмоциональной близости и эпизодической памяти. В исследовании принимали участие 6 016 пожилых людей – как мужчин, так и женщин в возрасте 50 лет и старше. Они выполнили задание на эпизодическую память и ответили на вопросы о своем здоровье. Через два года участники вновь выполнили эти задания. По результатам данного исследования лучшие показатели по заданиям на эпизодическую память отмечались у испытуемых с более частой сексуальной активностью и большей эмоциональной близостью во время нее [4]. S.E. Jackson et al. в научной работе 2018 г. говорят о тесной взаимосвязи между наличием половой жизни и психическим состоянием. В исследовании принимали участие 2 614 мужчин и 3 217 женщин в возрасте старше 50 лет. Было отмечено, что со снижением частоты сексуальной близости значитель-

но ухудшается самочувствие, наблюдаются признаки депрессии. Однако у исследуемых, ведущих активную половую жизнь, наоборот, отмечались прекрасное самочувствие и отличное настроение [5]. Но это верно лишь в том случае, когда половой контакт не является причиной болевых ощущений, дискомфорта, не вызывает отвращения и происходит по обоюдному согласию. К сожалению, абсолютное большинство женщин в постменопаузе сталкиваются с подобными проблемами, что вынуждает их зачастую полностью отказаться от половой жизни. Отсутствие информации лишает женщин возможности вести полноценную яркую жизнь [6].

В исследовании R. Freak-Poli et al., проходившем в Нидерландах с 2009 по 2012 г., говорится, что почти половина исследуемых (2 374 мужчины и женщины старше 65 лет) испытывают сексуальное влечение и стремятся проявить физическую нежность к своему партнеру. Однако пожилым людям приходится жертвовать своей половой жизнью из-за тех или иных патологий, препятствующих этому [7].

Существует несколько видов нарушений, обусловленных различными факторами. Четкое знание причины сексуального расстройства, возникшего в каждом конкретном случае, позволяет правильно назначить необходимую терапию и прийти к решению проблемы. Основными патологиями являются расстройства сексуального влечения и болевые сексуальные расстройства.

Расстройства сексуального влечения, в свою очередь, также разделяются на несколько типов: гипоактивное расстройство сексуального желания (HSDD), расстройства сексуального отвращения, расстройства сексуального возбуждения, оргазмические расстройства.

1. HSDD – это комплекс заболеваний, вызывающих дискомфорт из-за постоянной нехватки сексуальных фантазий, невосприимчивость к половой активности, что влечет за собой широкий спектр проблем: от психологических до физиологических. Причиной возникновения данного расстройства является недостаток гормонов, возникающий в менопаузе, в результате чего происходит подавление сексуального желания. Встречаемость данной патологии, по данным исследования 2014 г. B.M. Zeleke et al., составляет около 30% среди исследуемых женщин от 65 до 79 лет [8].

2. Расстройство сексуального отвращения – стойкое или повторяющееся отвращение на уровне фобии, приводящее к избеганию каких-либо сексуальных взаимодействий. Причиной данной проблемы в большинстве случаев является некогда произошедшее физическое или психологическое насилие.

3. Расстройство сексуального возбуждения – стойкое или же рецидивирующее явление, влекущее за собой страдания для женщины. Это проявляется как отсутствие чувства возбуждения, реакций организма, кровенаполнения половых органов, нарушение лубрикации. Данное расстройство можно также разделить на субъективное, генитальное и комбинированное:

а) субъективное расстройство – при нормальной продукции вагинальной смазки и кровенаполнения снижено или отсутствует чувство возбуждения;

б) генитальное расстройство – при наличии сексуального желания не наблюдаются лубрикация и кровенаполнение половых органов;

в) при комбинированном расстройстве отсутствуют оба признака: и физиологический, и эмоциональный.

4. Оргазмические расстройства, так же как и остальные нарушения, могут быть постоянными и рецидивирующими. Они проявляются в виде задержки или полного отсутствия оргазма после достаточной стимуляции и наличии возбуждения. Данное расстройство может быть первичным и вторичным. Первый тип возникает в результате психологической травмы или сексуального насилия. Для женщин в постменопаузе характерно вторичное оргазмическое расстройство, вызванное дефицитом гормонов. Кроме того, L. Smith et al. в своем исследовании сообщают о связи между качеством сна и сексуальной функцией у женщин старше 50 лет. Низкое качество сна было связано с повышенными шансами на трудности в достижении оргазма (OR = 1,63, 95% ДИ: 1,18–2,25, $p = 0,003$) [9].

В группу болевых сексуальных расстройств входят: вагинизм, диспареуния и другие сексуальные болевые расстройства.

1. Вагинизм – рефлекторное сокращение мышц промежности и тазового дна, препятствующее проникновению во влагалище. Возникает в результате воздействия физических или же психологических факторов.

2. Диспареуния – ощущение дискомфорта при половом акте, часто болезненное. Возникает вторично при таких патологиях, как вульварная дистрофия, недостаточность лубрикации в постменопаузе, травмы половых органов.

3. Другие болевые сексуальные расстройства возникают вследствие инфекций, травм, иных акушерских и гинекологических патологий и проявляются болью в гениталиях, вызванной некоитальной стимуляцией [1].

Для точного определения причины возникновения сексуальной дисфункции в постменопаузальном периоде разработаны различные опросники, оценивающие состояние женщины по различным показателям, таким как желание, возбуждение, лубрикация при половом акте, оргазм, боль, наслаждение. Комплексная оценка этих показателей помогает наиболее точно определить причины нарушений и найти наиболее подходящее решение [10, 11].

Причины сексуальной дисфункции

Среди причин сексуальной дисфункции следует отметить физиологические, психологические и социальные. Более половины женщин в возрасте 45–70 лет испытывают проблемы с сексуальным влечением, что, как правило, связано с физиологической перестройкой организма – климактерическим периодом, который состоит из пременопаузы, менопаузы и постменопаузы [12, 13]. Исследование S. Carranza-Lira et al. подтверждает это: при сравнительном анализе двух групп женщин (первая – женщины в пременопаузе, вторая – в постменопаузе) значительное снижение сексуальной активности было отмечено именно во второй группе [14]. Одна из главных причин снижения сексуального возбуждения у женщин в постменопаузе – уменьшение уровня половых гормонов (в основном эстрогена), являю-

щегося следствием инволюции яичников [15, 16]. Нехватка половых гормонов проявляется рядом симптомов, таких как вульвовагинальная атрофия, нарушения функции мочевого пузыря, а также атрофия мышц таза. Все вышеуказанные нарушения являются проявлением так называемого генитоуринарного менопаузального синдрома, который обнаруживается у 75% женщин в возрасте старше 45 лет [17]. В исследовании D.M. Lee et al., проведенного с 2004 по 2012 г., говорится о значительном ухудшении сексуальной жизни женщин в возрасте 50–90 лет, которые имели проблемы с недержанием мочи. Больше половины исследуемых отметили снижение качества их жизни, что говорит о важности и серьезности данной проблемы [18].

Наличие тесной корреляции между недержанием мочи и сексуальной функцией подтверждает научная работа M. Pakgohar et al. 2018 г. Всего в исследовании приняли участие 313 женщин в менопаузе в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст 52,9 лет). Только 27,3% пациентов обращались за медицинской помощью по поводу недержания мочи. Была выявлена значительная корреляция между сексуальной функцией и поиском помощи. Результаты этого исследования показывают, что существует значительная взаимосвязь между сексуальной функцией и поиском помощи у женщин в постменопаузе, страдающих от недержания мочи [19]. Сексуальная дисфункция во время менопаузы появляется на фоне климактерического синдрома, который объединяет в себе различные виды нарушений: психологические, урогенитальные, вазомоторные и др., которые негативно влияют на половую жизнь пожилых женщин. С возрастом у женщин реакция на стимуляцию молочных желез и клитора не изменяется, но меняется функциональное состояние влагалища: снижаются эластичность и количество вырабатываемого им секрета. Это приводит к сухости во время полового акта, возникновению неприятных ощущений и даже боли – симптому диспареунии [12, 16].

Как мы знаем, влагалище женщины имеет мышцы, которые во время полового акта сокращаются и способствуют полноценному соитию. Но у пожилых людей тонус мышц снижен, что негативно сказывается на качестве секса. Причиной этого является банальное старение организма. Чем старше человек, тем меньше мышечная масса и ниже мышечный тонус. К тому же в возрасте наступления постменопаузы у пациенток часто наблюдаются патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), самой частой из которых является атеросклеротическое поражение артерий. Нарушение кровенаполнения стенок влагалища отрицательно сказывается на сексуальной жизни женщины [12, 15]. Но в чем же кроются основные причины нарушения сексуального возбуждения? Согласно данным, полученным в результате проведения V.M. Miller et al. анкетирования 1 500 женщин в периоде менопаузы и постменопаузы в Австралии в 2018 г., у более чем 80% женщин причиной сексуальной дисфункции являлись отсутствие или снижение сексуального желания, у 15% нарушение возбуждения и у 13% комбинированные нарушения [20]. По результатам опроса пожилых женщин в России у более чем 50% отмечалось снижение сексуального желания, а более чем 80% опрошенных жаловались на боль во время полового акта [12].

Среди психических причин необходимо обратить внимание на такие заболевания, как депрессия, ипохондрия, тревожность, неврозы. Неврозы сопровождаются головокружением, шумом в ушах, слабостью, депрессия – подавленным настроением, тревогой, недовольством. Существует множество различных заболеваний психического характера, которые влияют на сексуальную дисфункцию у обоих полов. Зачастую женщины, у которых наступила менопауза, чувствуют себя неуверенными и нежеланными, что прямо влияет на психологию сексуального желания и возбуждения.

Лечение

Лечение необходимо подбирать в соответствии с причинами нарушений. Если причины носят психологический характер, нужна консультация психотерапевта или сексолога, который поможет в решении возникшей проблемы. У женщин зачастую это тоска, тревога, климактерический синдром и психоз [15, 21]. Атеросклеротические заболевания и заболевания ССС требуют тщательной диагностики и адекватного медикаментозного и немедикаментозного лечения. Лечение атрофии и дисфункции мышц таза и тазового дна проводится, как правило, хирургически. С современными технологиями появилась возможность неинвазивного лечения – с использованием лазерных технологий для реконструкции тканей при релаксированном синдроме влагалища, генитальных пролапсах, недержаниях мочи и др. [22].

Менопаузальная гормональная терапия часто используется для лечения сексуальной дисфункции. Рекомендуется ее начинать при снижении уровня эстрогенов. Наиболее часто применяются натуральные эстрогены – эти препараты по своей структуре сходны с эстрадиолом, а также натуральные гестагены [23, 24]. Благодаря такой терапии значительно повышается качество как общей, так и сексуальной жизни у пациенток старше 60 лет [12, 16].

Использование препаратов на основе тестостерона ограничено по всему миру, несмотря на их высокую эффективность. Ограничение распространяется на кремы, пластыри и мази. Связано это с тем, что тестостерон негативно влияет на липидный обмен и уровень глюкозы, снижая резистентность к инсулину, а также повышает риск развития заболеваний ССС. Поэтому тестостерон используется крайне редко и лишь по медицинским показаниям [12]. Однако имеется ряд исследований, утверждающих обратное. Так, S.R. Davis et al. в своей научной работе 2015 г. отмечают, что экзогенный тестостерон повышает когнитивные функции и улучшает состояние опорно-двигательного аппарата у женщин в постменопаузе [25].

В качестве гормональной терапии у женщин используют синтетические стероиды, такие как тиболон. Главные его преимущества состоят в том, что он оказывает положительное влияние на эстрогенный баланс, способствуя увеличению полового влечения и возбуждения, а также усилению получения удовольствия при коитусе [12, 24]. Для лечения гипопибидамии в пременопаузальном периоде используют препарат флибансерин. На сегодняшний день доказана его высокая эффективность и в постменопаузе. Он также увеличивает сексуальное влечение, чувствительность при половом акте [13, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После рассмотрения всех представленных данных можно прийти к выводу, что проблема сексуальной дисфункции у пациенток в постменопаузе является полиэтиологичным и актуальным аспектом жизни современного общества. Основное место среди ее проявлений занимают расстройства сексуального влечения и болевые сексуальные расстройства. Диспареуния, аноргазмия, снижение либидо заставляют женщин избегать сексуальных контактов.

В постменопаузальный период нарушения в сексуальной жизни женщин обусловлены совокупностью причин, одной из которых является гормональный дисбаланс вследствие снижения продукции половых стероидов. Немаловажную роль играют изменения психического статуса: склонность к повышенной тревожности и депрессивным состояниям, неприятие собственного тела в связи с возрастными изменениями. Одними из важных составляющих сексуальной дис-

функции у данных пациенток являются недостаток лубрикации и патологии сердечно-сосудистой системы, вызывающие снижение кровенаполнения половых органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение сексуальной дисфункции должно быть направлено на устранение ее причин. Во многих случаях необходима психотерапия. Менопаузальная гормональная терапия положительно влияет на сексуальную функцию пациенток. Терапия тестостероном в данном случае обоснована, но используется редко, так как имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний. Синтетический стероиды (тиболон) показали хороший результат в лечении сексуальных нарушений.



Поступила / Received 18.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.03.2021

Список литературы

1. Tsai T.F., Yeh C.H., Hwang T.I.S. Female Sexual Dysfunction: Physiology, Epidemiology, Classification, Evaluation and Treatment. *Urol Sci.* 2011;22(1):7–13. doi: 10.1016/S1879-5226(11)60002-X.
2. Гурко Г.И., Щербакова С.А. Сексуальная функция у пожилых людей и качество их жизни. *Геронтология.* 2013;(3):274–281. Режим доступа: <http://www.gerontology.ru/files/pdf/123-pdf.pdf>.
3. Granville L., Pregler J. Women's Sexual Health and Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(3):595–601. doi: 10.1111/jgs.15198.
4. Allen M.S. Sexual Activity and Cognitive Decline in Older Adults. *Arch Sex Behav.* 2018;47(6):1711–1719. doi: 10.1007/s10508-018-1193-8.
5. Jackson S.E., Firth J., Veronese N., Stubbs B., Koyanagi A., Yang L., Smith L. Decline in Sexuality and Wellbeing in Older Adults: A Population-Based Study. *J Affect Disord.* 2019;245:912–917. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.091.
6. Дё Н.В., Хрипунова Г.И. Современные подходы к диагностике, прогнозированию течения и лечению климактерического синдрома у женщин. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2008;3(21):125–130. Режим доступа: http://www.ssmj.ru/system/files/2008_03_125_130.pdf.
7. Freak-Poli R., Kirkman M., De Castro Lima G., Direk N., Franco O.H., Tiemeier H. Sexual Activity and Physical Tenderness in Older Adults: Cross-Sectional Prevalence and Associated Characteristics. *J Sex Med.* 2017;14(7):918–927. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.05.010.
8. Zeleke B.M., Bell R.J., Billah B., Davis S.R. Hypoactive Sexual Desire Dysfunction in Community-Dwelling Older Women. *Menopause.* 2017;24(4):391–399. doi: 10.1097/GME.0000000000000767.
9. Smith L., Grabovac I., Veronese N., Soysal P., Isik A.T., Stubbs B. et al. Sleep Quality, Duration, and Associated Sexual Function at Older Age: Findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Sex Med.* 2019;16(3):427–433. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.01.005.
10. Legocki L.J., Aikens J.E., Sen A., Haefner H.K., Reed B.D. Interpretation of the Sexual Functioning Questionnaire in the Presence of Vulvar Pain. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):273–279. doi: 10.1097/LGT.0b013e31826ca384.
11. Lindau S.T., Schumm L.P., Laumann E.O., Levinson W., O'Muircheartaigh C.A., Waite L.J. A Study of Sexuality and Health among Older Adults in the United States. *N Engl J Med.* 2007;357(8):762–774. doi: 10.1056/NEJMoa067423.
12. Доброхотова Ю.Э., Хашукоева А.З., Агаева М.И., Агаева З.А. Особенности сексуальной функции у женщин в пожилом возрасте. *Лечащий врач.* 2020;(1):43–46. doi: 10.26295/OS.2019.82.97.009.
13. Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф. Психоземональные нарушения при климактерическом синдроме. *Фундаментальные исследования.* 2013;(9–1):202–206. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20174845>.
14. Carranza-Lira S., Núñez F.D.C. Sexual Dysfunction Prevalence in a Group of Pre- and Postmenopausal Mexican Women. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(1):39–42. doi: 10.5114/pm.2018.74901.
15. Huang A.J., Gregorich S.E., Kuppermann M., Nakagawa S., Van Den Eeden S.K., Brown J.S. et al. Day-to-Day Impact of Vaginal Aging Questionnaire: A Multidimensional Measure of the Impact of Vaginal Symptoms on Functioning and Well-Being in Postmenopausal Women. *Menopause.* 2015;22(2):144–154. doi: 10.1097/GME.0000000000000281.
16. Nappi R.E., Cucinella L., Martini E., Rossi M., Tiranini L., Martella S. et al. Sexuality in Premature Ovarian Insufficiency. *Climacteric.* 2019;22(3):289–295. doi: 10.1080/13697137.2019.1575356.
17. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop. *Menopause.* 2012;19(4):387–395. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
18. Lee D.M., Tetley J., Pendleton N. Urinary Incontinence and Sexual Health in a Population Sample of Older People. *BJU Int.* 2018;122(2):300–308. doi: 10.1111/bju.14177.
19. Pakgohar M., Sabetghadam S., Rahimpour S.F., Kazemnejad A. Sexual Function and Help Seeking for Urinary Incontinence in Postmenopausal Women. *J Women Aging.* 2016;28(1):2–8. doi: 10.1080/08952841.2014.950546.
20. Miller V.M., Kling J.M., Files J.A., Joyner M.J., Kapoor E., Moyer A.M. et al. What's in a Name: Are Menopausal "Hot Flashes" a Symptom of Menopause or a Manifestation of Neurovascular Dysregulation? *Menopause.* 2018;25(6):700–703. doi: 10.1097/GME.0000000000001065.
21. Шмигель Н.Е. Психология сексуальных расстройств. *ПуТМ – Психология для всех.* 2013;(3):50–53. Режим доступа: https://www.b17.ru/article/sex_rasstroystva.
22. Chang C.H., Fried N.M. Laser Probe with Integrated Contact Cooling for Subsurface Tissue Thermal Remodeling. *J Miss Acad Sci.* 2018;63(2 Suppl 1):202–205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6388701>.
23. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинические рекомендации. М.: Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; 2015. 49 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36373039>.
24. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Abrahamian H., Weitgasser R., Fasching P., Hoppichler F., Lechleitner M. Sex and Gender-Specific Aspects in Prediabetes and Diabetes Mellitus-Clinical Recommendations. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2019;131:221–228. doi: 10.1007/s00508-018-1421-1.
25. Davis S.R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in Women – the Clinical Significance. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):980–992. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00284-3.

References

1. Tsai T.F., Yeh C.H., Hwang T.I.S. Female Sexual Dysfunction: Physiology, Epidemiology, Classification, Evaluation and Treatment. *Urol Sci.* 2011;22(1):7–13. doi: 10.1016/S1879-5226(11)60002-X.
2. Gyro G.I., Scscherbakova S.A. Sexual Function in the Elderly and Their Quality of Life. *Gerontologiya = Gerontology.* 2013;(3):274–281. (In Russ.) Available at: <http://www.gerontology.ru/files/pdf/123-pdf.pdf>.

3. Granville L., Pregler J. Women's Sexual Health and Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(3):595–601. doi: 10.1111/jgs.15198.
4. Allen M.S. Sexual Activity and Cognitive Decline in Older Adults. *Arch Sex Behav.* 2018;47(6):1711–1719. doi: 10.1007/s10508-018-1193-8.
5. Jackson S.E., Firth J., Veronese N., Stubbs B., Koyanagi A., Yang L., Smith L. Decline in Sexuality and Wellbeing in Older Adults: A Population-Based Study. *J Affect Disord.* 2019;245:912–917. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.091.
6. Dyo N.V., Khrapunova G.I. Modern Approaches to Diagnostics, Forecasting of Current and Treatment of Climacteric Syndrome at Women. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2008;3(21):125–130. (In Russ.) Available at: http://www.ssmj.ru/system/files/2008_03_125_130.pdf.
7. Freak-Poli R., Kirkman M., De Castro Lima G., Direk N., Franco O.H., Tiemeier H. Sexual Activity and Physical Tenderness in Older Adults: Cross-Sectional Prevalence and Associated Characteristics. *J Sex Med.* 2017;14(7):918–927. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.05.010.
8. Zeleke B.M., Bell R.J., Billah B., Davis S.R. Hypoactive Sexual Desire Dysfunction in Community-Dwelling Older Women. *Menopause.* 2017;24(4):391–399. doi: 10.1097/GME.0000000000000767.
9. Smith L., Grabovac I., Veronese N., Soysal P., Isik A.T., Stubbs B. et al. Sleep Quality, Duration, and Associated Sexual Function at Older Age: Findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Sex Med.* 2019;16(3):427–433. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.01.005.
10. Legocki L.J., Aikens J.E., Sen A., Haefner H.K., Reed B.D. Interpretation of the Sexual Functioning Questionnaire in the Presence of Vulvar Pain. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):273–279. doi: 10.1097/LGT.0b013e31826ca384.
11. Lindau S.T., Schumm L.P., Laumann E.O., Levinson W., O'Muirheartaigh C.A., Waite L.J. A Study of Sexuality and Health among Older Adults in the United States. *N Engl J Med.* 2007;357(8):762–774. doi: 10.1056/NEJMoa067423.
12. Dobrokhotova Yu.E., Khashukoeva A.Z., Agaeva M.I., Agaeva Z.A. Features of Changes in Sexual Function in Women in Old Age. *Lechaschi Vrach Journal.* 2020;1(1):43–46. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2019.82.97.009.
13. Stolyarova U.V., Khvorostukhina N.F. Psychoemotional Violations in Menopausal Syndrome. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research.* 2013;(9–1):202–206. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20174845>.
14. Carranza-Lira S., Núñez F.D.C. Sexual Dysfunction Prevalence in a Group of Pre- and Postmenopausal Mexican Women. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(1):39–42. doi: 10.5114/pm.2018.74901.
15. Huang A.J., Gregorich S.E., Kuppermann M., Nakagawa S., Van Den Eeden S.K., Brown J.S. et al. Day-to-Day Impact of Vaginal Aging Questionnaire: A Multidimensional Measure of the Impact of Vaginal Symptoms on Functioning and Well-Being in Postmenopausal Women. *Menopause.* 2015;22(2):144–154. doi: 10.1097/GME.0000000000000281.
16. Nappi R.E., Cucinella L., Martini E., Rossi M., Tiranini L., Martella S. et al. Sexuality in Premature Ovarian Insufficiency. *Climacteric.* 2019;22(3):289–295. doi: 10.1080/13697137.2019.1575356.
17. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop. *Menopause.* 2012;19(4):387–395. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
18. Lee D.M., Tetley J., Pendleton N. Urinary Incontinence and Sexual Health in a Population Sample of Older People. *BJU Int.* 2018;122(2):300–308. doi: 10.1111/bju.14177.
19. Pakgohar M., Sabetghadam S., Rahimpour S.F., Kazemnejad A. Sexual Function and Help Seeking for Urinary Incontinence in Postmenopausal Women. *J Women Aging.* 2016;28(1):2–8. doi: 10.1080/08952841.2014.950546.
20. Miller V.M., Kling J.M., Files J.A., Joyner M.J., Kapoor E., Moyer A.M. et al. What's in a Name: Are Menopausal "Hot Flashes" a Symptom of Menopause or a Manifestation of Neurovascular Dysregulation? *Menopause.* 2018;25(6):700–703. doi: 10.1097/GME.0000000000001065.
21. Shmigel N.E. Psychology of Sexual Disorders. *RITM – Psikhologiya dlya vsek h = RiTM – Psychology for All.* 2013;(3):50–53. (In Russ.) Available at: https://www.b17.ru/article/sex_rasstroystva/.
22. Chang C.H., Fried N.M. Laser Probe with Integrated Contact Cooling for Sub-surface Tissue Thermal Remodeling. *J Miss Acad Sci.* 2018;63(2 Suppl 1):202–205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6388701/>.
23. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N., Balan V.E., Gavisova A.A., Grigoryan O.R. et al. *Menopausal Hormone Therapy and Health Maintenance of Women in Adulthood: Clinical Guidelines.* Moscow: Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 2015. 49 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36373039>.
24. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Abrahamian H., Weitgasser R., Fasching P., Hoppichler F., Lechleitner M. Sex and Gender-Specific Aspects in Prediabetes and Diabetes Mellitus—Clinical Recommendations. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2019;131:221–228. doi: 10.1007/s00508-018-1421-1.
25. Davis S.R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in Women – the Clinical Significance. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):980–992. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00284-3.

Вклад авторов

Концепция статьи – Хашукоева А.З., Рыжова Т.Е.
 Написание текста – Хашукоева А.З., Сафонина М.С., Оверко А.В.
 Обзор литературы – Рыжова Т.Е., Оверко А.В.
 Перевод на английский язык – Сафонина М.С., Оверко А.В.
 Анализ материала – Хашукоева А.З., Бурденко М.В.,
 Статистическая обработка – Рыжова Т.Е., Бурденко М.В.

Contribution of authors

Concept of the article – Asiyat Z. Khashukoeva, Tatyana E. Ryzhova
 Text development – Asiyat Z. Khashukoeva, Marina S. Safonina
 Literature review – Tatyana E. Ryzhova, Alexey V. Overko
 Translation into English – Marina S. Safonina, Alexey V. Overko
 Material analysis – Asiyat Z. Khashukoeva, Marina V. Burdenko
 Statistical processing – Tatyana E. Ryzhova, Marina V. Burdenko

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульфировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; azk05@mail.ru
Бурденко Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, заместитель декана, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; bmv-0306@rambler.ru
Оверко Алексей Вячеславович, студент 4-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; leha.overko@yandex.ru
Рыжова Татьяна Евгеньевна, врач акушер-гинеколог клинко-диагностического отделения, Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-ая Леонова, дом 16; lesnoy_elf@list.ru
Сафонина Марина Сергеевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; marixie.s@gmail.com

Information about the authors:

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; azk05@mail.ru
Marina V. Burdenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Obstetrics and Gynaecology, Vice-Dean, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; bmv-0306@rambler.ru
Alexey V. Overko, a fourth-year student, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; leha.overko@yandex.ru
Tatyana E. Ryzhova, Obstetrician-Gynecologist, Clinical Diagnostic Department, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; e-mail: lesnoy_elf@list.ru
Marina S. Safonina, a fourth-year student, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; marixie.s@gmail.com

Непрерывная комбинированная низкодозированная заместительная гормональная терапия в перименопаузе: алгоритм выбора и результаты

О.В. Якушевская, ORCID: 0000-0002-7430-1207, 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 эру широких медицинских возможностей женскому здоровью уделяется достаточное внимание. Различные периоды у женщин характеризуются специфическими физиологическими изменениями, в основе которых лежат возрастные особенности работы репродуктивной системы. Наступление климакса в той или иной степени может внести негативные коррективы в состояние здоровья. Клиницисты имеют четкое представление относительно последствий дефицита эстрогенов и терапевтических возможностей его купирования с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и альтернативных методов лечения. Однако на сегодняшний день методы оптимизации и индивидуализации коррекции климактерических расстройств продолжают совершенствоваться. Индивидуализация МГТ направлена на повышение эффективности купирования менопаузальных расстройств и минимизацию возможных нежелательных явлений. В основе индивидуализации лежит подбор гормонального препарата с учетом возраста, менопаузального статуса, соматического здоровья женщины и ее основных жалоб на фоне дефицита эстрогенов. Следующий этап преобразований МГТ касается состава препаратов и доз их компонентов. Эволюция эстрогенного компонента началась с использования конъюгированных эстрогенов, метаболизм которых до конца не уточнен, и остановилась на производстве биоидентичных эстрогенов (17 β -эстрадиол и эстрадиол валерат), которые по своему строению максимально приближены к яичниковому эстрадиолу. Тип, дозы и сочетание эстрогенов с прогестагенами определяют выраженность и специфичность влияния гормонального препарата. В статье на примере клинического случая будет представлен опыт применения низкой и ультранизкой дозы комбинации 17 β -эстрадиола и дидрогестерона (Е/ДГС).

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, климактерический синдром, дефицит эстрогенов, 17 β -эстрадиол, дидрогестерон

Для цитирования: Якушевская О.В. Непрерывная комбинированная низкодозированная заместительная гормональная терапия в перименопаузе: алгоритм выбора и результаты. *Медицинский совет*. 2021;(3):113–118. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-113-118.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Continuous combined low-dose hormone replacement therapy in perimenopause: an algorithm of choice

Oksana V. Yakushevskaya, ORCID: 0000-0002-7430-1207, aluckyone777@gmail.com

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

Abstract

In the age of broad medical options, women's health has received sufficient attention. The different periods of a woman's life are characterised by specific physiological changes, based on the age-related characteristics of the reproductive system. The onset of menopause can have a negative impact on health in varying degrees. Clinicians have a clear understanding of the effects of estrogen deficiency and the therapeutic options for managing it with menopausal hormone therapy (MHT) and alternative methods of treatment. However, to date, methods for optimising and individualising the correction of menopausal disorders continue to improve. The individualization of MHT is aimed at increasing the efficacy of menopausal management and minimizing possible adverse events. Individualization is based on the selection of a hormone drug taking into account age, menopausal status, somatic health of the woman and her main complaints against the background of estrogen deficiency. The next stage of transformation of MHT concerned the composition of the drugs and the doses of their components. The evolution of the estrogenic component began with the use of conjugated estrogens, whose metabolism is not fully clarified, and stopped at the production of bioidentical estrogens (17 β -estradiol and estradiol valerate), which in their structure are as close as possible to ovarian estradiol. The type, dose and combination of estrogens and progestogens determine the severity and specificity of the effect of the hormone. This article will present a clinical case study of the low- and ultra-low-dose combination of 17 β -estradiol and dydrogesterone (E/DG).

Keywords: hormone replacement therapy, climacteric syndrome, estrogen deficiency, 17 β -estradiol, dydrogesterone

For citation: Yakushevskaya O.V. Continuous combined low-dose hormone replacement therapy in perimenopause: an algorithm of choice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):113–118. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-113-118.

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

ВВЕДЕНИЕ

История менопаузальной гормональной терапии (МГТ) перешагнула свой 80-летний рубеж, и за этот срок она пережила несколько драматических периодов и весомых преобразований. Первые шаги в ее развитии были ознаменованы применением монотерапии конъюгированными эстрогенами, получаемыми из мочи жеребых кобыл. Нарастающий оптимизм, основанный на высокой эффективности гормональной терапии, способствовал пролонгированию периода использования эстрогенов. Впоследствии увеличение частоты гиперпластических процессов вплоть до рака эндометрия сформировало онкологическую настороженность и поставило вопрос о возможности дальнейшего использования МГТ в тупик. Использование знаний о гормональных особенностях периода климактерия и необходимости компенсации дефицита прогестерона позволили решить проблему гиперпластических процессов эндометрия. Американское эпидемиологическое исследование WHI¹ (Women's Health Initiative) с участием 16 608 женщин с интактной маткой и 10 739 – после гистерэктомии в возрасте 50–79 лет было проведено с целью определения эффективности и безопасности комбинированной МГТ. Неоднозначные результаты исследования определили второй драматический период истории МГТ. Работа была остановлена досрочно в результате увеличения риска инвазивного рака молочной железы (РМЖ) на 26% и частоты ишемической болезни сердца (ИБС) на 29%. Наряду с этим, отмечалось положительное влияние МГТ в виде снижения риска колоректального рака на 37%, общего снижения риска низкотравматичных переломов на 24% и отсутствие увеличения частоты рака эндометрия. Реанализ исследования WHI показал множество ограничений, которые не были учтены при включении женщин в исследование: их возраст, факторы риска, соматический анамнез, предшествующее использование МГТ и т.д. Субанализ отдельных групп женщин позволил осознать основные ошибки исследования и сформировать оптимальные подходы к назначению МГТ [1].

ЭВОЛЮЦИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время разработано 4 поколения прогестагенов, а всего насчитывается 22 прогестагена, которые различаются по своему фармакодинамическому и фармакокинетическому профилю. Гетерогенность по своему влиянию не позволяет сформировать отдельные фармакологические классы. Единственное свойство, которое объединяет все прогестагены, – это секреторная трансформация эндометрия [1]. К одному из важных достижений на пути совершенствования МГТ можно отнести создание ретроизомера

прогестерона (дидрогестерона, ДГС), который в силу своих свойств отнесен к метаболически нейтральным гестагенам. Линейку комбинированного препарата можно использовать в различные периоды старения репродуктивной системы: комбинация 17β-эстрадиола с дидрогестероном (Е/ДГС) используется в соотношении 1:10 (Фемостон 1) и 2:10 (Фемостон 2) для перименопаузального перехода, а также 1:5 (Фемостон конти) и 0,5:2,5 (Фемостон мини) для женщин в постменопаузе. В настоящее время интерес специалистов сфокусирован на эффективности и профиле безопасности низких и ультранизких доз МГТ.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ

В силу широкой экспрессии рецепторов эстрогенов (ядерные ERα, ERβ и мембранные G-белки) организм может дифференцированно отвечать на дефицит эстрогенов. Менопауза – критический период для организма, когда эстрогензависимые нейрональные системы головного мозга перестраивают работу всего организма с целью обеспечения полноценной адаптации к новым условиям дефицита эстрогенов. При нарушении становления процессов адаптации развивается климактерический синдром, характеризующийся целой палитрой вазомоторных нарушений, эмоционально-аффективных расстройств. К инициальным проявлениям климактерического синдрома относят вазомоторные симптомы (ВМС) (приливы жара, приступы озноба, повышенную потливость), которые могут начаться задолго до менопаузы (до 10 лет), становиться более тяжелыми в период перименопаузального перехода и продолжаться длительное время. Средняя продолжительность периода приливов составляет 5 лет [2]. Ряд исследований демонстрирует большую продолжительность приливов – до 11,8 лет [3]. В 2015 г. были опубликованы результаты систематического обзора, включающего 23 исследования по изучению распространения вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии среди женщин в возрасте старше 65 лет. Было показано, что через 10 лет после менопаузы треть женщин продолжает испытывать приливы умеренной и тяжелой степени тяжести [4]. Приступы приливов жара отличаются по частоте и степени тяжести: у 87% женщин приливы развиваются ежедневно, примерно у 33% насчитывается 10 и более приливов в день [5].

До недавнего времени ВМС уделяли недостаточное внимание вследствие восприятия их только в качестве неприятного чувства дискомфорта. Однако ВМС снижают качество жизни и трудоспособность, вынуждая женщину обратиться за медицинской помощью. На фоне дефицита эстрогенов происходит разобщение процессов терморегуляции в гипоталамусе за счет сокращения его терморегуляторной зоны и увеличения ее чувствительности даже к небольшим изменениям в температуре тела. Считается, что ВМС является проявлением сосудистой

¹ Women's Health Initiative. Available at: <https://www.whi.org/>.

дисфункции на фоне дефицита эстрогенов и, соответственно, может быть предвестником целого ряда сердечно-сосудистых событий². SWAN – одно из самых крупных мультиэтнических исследований, в котором участвовало 3 302 женщины. Период наблюдения составил 10 лет. ВМС умеренной и тяжелой степени тяжести были ассоциированы с высоким риском ИБС. У пациенток с приливами чаще диагностировались эндотелиальная дисфункция, большая толщина Intima media сонных артерий (ТИМ) и кальциноз аорты [6]. Ассоциация между приливами и ТИМ была наиболее значимой для женщин с избыточным весом или ожирением.

В обсервационном исследовании авторы проводили когнитивное тестирование пациенток с приливами различной степени тяжести. Результаты исследования свидетельствуют о том, что приливы на фоне дефицита эстрогенов могут быть предиктором ухудшения вербальной памяти [7]. Длительный дефицит эстрогенов является благоприятным фоном для развития метаболических расстройств, кардиоваскулярных нарушений, потери минеральной плотности костной ткани, деменции, генитоуринарных менопаузальных симптомов (ГУМС). В исследовании M.E. Ossewaarde et al. было показано, что 17 лет гипогонадизма ассоциированы с сокращением продолжительности жизни женщины на 2 года, а каждый год более позднего наступления менопаузы снижает риск сердечно-сосудистой смертности на 2% [8]. Поэтому восполнение дефицита эстрогенов является главной терапевтической стратегией в борьбе с менопаузальными расстройствами.

Один из главных постулатов медицины климактерия гласит, что МГТ должна начинаться своевременно, в период «окна терапевтических возможностей». Данная гипотеза получила право на жизнь после WHI, согласно которому соотношение пользы/риска от МГТ зависит от возраста женщины, времени начала МГТ по отношению к срокам менопаузы. «Терапевтическое окно возможностей» приходится на возраст 50–59 лет и/или с продолжительностью менопаузы не более 10 лет. Длительность дефицита эстрогенов отражается на уровне экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и их функциональной активности. С возрастом уменьшаются активность и рецепторная плотность. МГТ позволяет поддерживать оптимальный уровень функциональной плотности и чувствительности ER (феномен эу-эстрогенемии), а своевременное ее начало гарантирует протективный эффект в отношении заболеваний, ассоциированных с возрастом (остеопороз, атеросклероз, деменция и т. д.) [9].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКИХ И УЛЬТРАНИЗКИХ ДОЗ МГТ

Основная рекомендация ведущих международных сообществ, занимающихся проблемами менопаузы, касается назначения минимально эффективных доз МГТ [10, 11]. В настоящее время вопросам приоритетного использования низких и ультранизких доз гормональных компонентов

препаратов для МГТ уделяется пристальное внимание. При сравнении со стандартными дозами, низкие/ультранизкие дозы характеризуются более благоприятным профилем безопасности [5]. Интересные данные получены при изучении МГТ, в состав которой входит дидрогестерон – гестаген, биоидентичный прогестерону. Дидрогестерон в отличие от других гестагенов не проявляет эстрогенную, андрогенную, глюкокортикоидную активность [12].

В двойном слепом рандомизированном исследовании J. Stevenson et al. проанализировали эффективность использования низких/ультранизких доз МГТ. 313 пациенток были распределены в группы: 1) 0,5 мг Е + 2,5 мг ДГС (n = 124); 2) 1 мг Е + 5 мг ДГС, (n = 62) и 3) плацебо (n = 127). Исходно и на фоне МГТ пациентки заполняли опросники «Шкала симптомов менопаузы». Через 13 нед. наблюдения отмечалось значимое сокращение приливов в 1-й (–6,4 против –4,9, p < 0,001) и 2-й группах (–6,3 против –4,9, p < 0,001). Таким образом, по результатам исследования прием ультранизких доз МГТ был сопоставим по эффективности купирования ВМС с низкими дозами. Кроме того, во 2-й группе пациентки отмечали улучшение качества сна [13].

Ряд исследований продемонстрировал эффективность Е/ДГС в отношении предотвращения потери минеральной плотности костей (МПК). При использовании Е 1 мг + ДГС 5 мг в поясничном отделе позвоночника уже через 6 мес. терапии отмечалась положительная динамика в прибавке МПК на 2,4% (p < 0,01), через год терапии – на 3,63% (p < 0,01). В шейке бедренной кости прибавка МПК составила 1,16% (p < 0,01) по сравнению с исходными значениями. Терапия указанной комбинацией носит дозозависимый эффект, при использовании 2 мг эстрадиола отмечалась более выраженная динамика МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. Кроме того, ДГР не нивелировал влияния эстрогенов и, соответственно, не нарушал баланса ремоделирования костной ткани [14].

В двойном слепом рандомизированном исследовании проводился анализ степени защиты костной ткани в постменопаузе 17β-эстрадиолом в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг. Все пациентки ежедневно получали 1 500 мг кальция. В группе плацебо плотность трабекулярной костной ткани позвоночника снижалась на 4,9% ежегодно (p < 0,001), тогда как у принимавших 17β-эстрадиол отмечалась тенденция увеличения МПК (ежегодное увеличение МПК на 0,3% в группе, использующих 0,5 мг 17β-эстрадиола; 1,8% в группе 17β-эстрадиола с концентрацией 1,0 мг и 2,5% в группе 2,0 мг 17β-эстрадиола). Авторы исследования заключили, что 17β-эстрадиол оказывает непрерывный благоприятный дозозависимый эффект на костную ткань позвоночника в диапазоне от 0,5 до 2 мг [15].

В многочисленных исследованиях отмечен благоприятный вектор влияния Е/ДГС на сердечно-сосудистую систему. На фоне приема указанной комбинации МГТ отмечены повышение липопротеинов высокой плотности, нормализация общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов-а [16, 17].

² Women's Heart Foundation. Women and Heart Disease Fact Sheet. 2006. Available at: http://www.womensheart.org/content/heartdisease/heart_disease_facts.asp.

В многоцентровом исследовании по изучению частоты венозной тромбоэмболии (ВТЭ) среди женщин в постменопаузе был отобран 271 случай с эпизодом идиопатической ВТЭ (208 больничных случаев, 63 амбулаторных случая). Среди пациенток, принимавших пероральные или парентеральные формы эстрогенов, по сравнению с лицами, не принимавшими гормоны, риск ВТЭ составил 4,2 (95% ДИ 1,5–11,6) и 0,9 (95% ДИ 0,4–2,1) соответственно. Не было обнаружено значимой связи ВТЭ с использованием ДГС (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,3–0,9) [18]. В другом исследовании при изучении риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на фоне МГТ (ВТЭ, инфаркт миокарда, ишемический инсульт) не было выявлено увеличения частоты заболеваний при использовании комбинации Е/ДГС. Поэтому ДГС занимает приоритетное положение в линейке прогестагенов с точки зрения сердечно-сосудистых рисков [19].

Данные французского когортного исследования E3N, которое было направлено на установление взаимосвязи приема МГТ с риском инвазивного РМЖ, показали следующее. При использовании комбинации Е/прогестерон относительный риск РМЖ составлял 1,00 (0,83–1,22); 1,16 (0,94–1,43) для Е/ДГС и 1,69 (1,50–1,91) для комбинаций с другими прогестагенами. Влияние прогестерона и ДГС на риск РМЖ существенно не отличалось. Кроме того, при длительном использовании данных комбинаций не отмечалось тенденции к дальнейшему повышению риска инвазивного РМЖ [20].

При использовании базы данных врачей общей практики Великобритании была проведена оценка риска развития РМЖ, рака яичников, эндометрия/матки или шейки матки у пользователей различных комбинаций МГТ, в т.ч. Е/ДГС. Риск развития гинекологического рака при использовании Е/ДГС от нескольких месяцев до нескольких лет был аналогичен риску его развития без МГТ [21]. Терапия комбинированной МГТ, содержащей ультранизкие дозы гормонов 0,5 Е/2,5 ДГС, продемонстрировала благоприятный профиль безопасности в отношении гиперпластических процессов эндометрия и развития аномальных маточных кровотечений у женщин в постменопаузе [10, 22]. Учитывая повышенный интерес к терапии низкими/ультранизкими дозами МГТ, решено поделиться собственным клиническим опытом отделения гинекологической эндокринологии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 54 года, наблюдается в отделении гинекологической эндокринологии с 51 года.

В 2017 г. обратилась с жалобами на приливы жара до 20 раз в сутки, в т.ч. в ночное время нарушение сна, эмоциональную лабильность, сниженную стрессоустойчивость и повышенную раздражительность. Также отмечает невозможность жить полноценной половой жизнью вследствие ощущения сухости во влагалище.

Из анамнеза: с 45 лет периодические задержки менструации до 10–30 дней. К 50 годам задержки менструации увеличились до 4 мес. По рекомендации врача женской

консультации принимала терапию Дюфастоном для закономерных менструально-подобных реакций (ЗМПР).

Соматический анамнез: тенденция к повышению артериального давления только в стрессовых ситуациях до 145/90 мм рт. ст. Принимает коринфар 10 мг под язык. Хронический холецистит, венозная недостаточность, хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), медикаментозный эутиреоз (L-тироксин 25 мкг/сут). Операции: в 35 лет – кесарево сечение (КС) (поперечное положение плода); в 42 года – раздельное диагностическое выскабливание (РДВ), полипэктомия.

Наследственный анамнез: у матери – рак молочной железы, у отца – инфаркт миокарда в 57 лет с летальным исходом.

Гинекологический анамнез: менструация с 13 лет, установилась сразу, через 29 дней, по 7 дней, умеренная по обильности и болезненности. Беременностей 4: 2 родов – естественные и оперативные, 2 медицинских аборта. Последняя менструация – 12 мес. назад.

Рост 168 см, вес 86 кг, ИМТ – 30,5, ожирение 1-й ст.

Результаты обследований:

1. Клинический анализ крови – показатели в пределах нормы.
2. Биохимический анализ крови: ХС – 6,2 ммоль/л (3,0–6,0), триглицериды 1,2 ммоль/л (0,38–1,1).
3. Развернутая гемостазиограмма с Д-димерами – изокоагуляция.
4. Генетическое исследование на мутации BRCA I, II – не обнаружено.
5. Маммография – остаточные явления фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ).
6. УЗИ органов малого таза (12 мес. без менструации): матка 44 x 56 x 48 мм, 2 интерстициальных миоматозных узла 11 и 8 мм. М-ЭХО 3 мм. Рубец на матке после КС – без особенностей. Яичники без фолликулов. Спаечный процесс в малом тазу.
7. Онкоцитология шейки матки – атрофический тип мазка.
8. Витамин Д в сыворотке крови – 19 нг/мл (дефицит).
9. Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (–1,4 SD по Т-критерию в L2, начальная остеопения). В шейке бедренной кости показатели в пределах возрастной нормы.
10. Оценка симптомов климактерического синдрома по шкале Грина – 21 балл (тяжелая степень).
11. Осмотр *per vaginam*: наружные половые органы развиты правильно. Слизистая влагалища тонкая, атрофичная. Имеется незначительное опущение передней стенки влагалища. Кашлевая проба отрицательная. Влагалище емкое. Шейка матки в зеркалах цилиндрическая, чистая. Тело матки в положении *anteflexio*, нормальных размеров, плотное, безболезненное, отдельно миоматозные узлы не пальпируются. Придатки матки не пальпируются. Выделения светлые.

Диагноз: *Постменопауза. Климактерический синдром тяжелой степени. Множественная миома матки небольших размеров. Урогенитальные расстройства. Несостоятельность мышц тазового дна. Цистоцеле.*

Рубец на матке после КС. Спаечный процесс в малом тазу. Депрессивно-тревожное расстройство. Эссенциальная артериальная гипертензия. ХАИТ. Медикаментозный эутиреоз. Отягощенный онкологический анамнез по материнской линии. Ожирение I ст. Дислипидемия. Начальная остеопения поясничного отдела позвоночника. Дефицит витамина Д.

Назначения:

1. Рекомендации по питанию.
2. Холекальциферол 4000 МЕ/сут, 1 мес. Контроль витамина Д в сыворотке крови через 1 мес.
3. Кальцецин адванс по 1 таблетке х 1 р/сут, 2 мес.
3. Фемостон конти (эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) по 1 таблетке х 1 р/сут, 3 мес., без перерыва.
4. Контроль АД, пульса на фоне МГТ.
5. Повторная явка с результатами исследования через 3 мес.: гемостазиограмма с Д-димерами, УЗИ органов малого таза, дневник контроля АД.

Через 3 мес. на приеме оценены симптомы климактерического синдрома по шкале Грина – 10 баллов (легкая степень). УЗИ ОМТ – без изменений, М-ЭХО 3 мм, яичники без фолликулов, роста миоматозных узлов не отмечено. Гемостазиограмма на фоне МГТ – изокоагуляция. Витамин Д в сыворотке крови 25 нг/мл. Пациентка полностью удовлетворена гормональной терапией, отмечает значимое улучшение качества жизни, повышение трудоспособности и нормализацию сна. За 3 мес. приема МГТ отмечает однократное повышение АД до 130/90 мм рт. ст. на фоне стрессовой ситуации. Настроена пролонгировать МГТ.

Рекомендовано продолжить терапию Фемостоном конти и холекальциферолом. Повторная явка через 1 год с результатами обследования или по необходимости ранее.

2018, 2019 гг. – пациентка принимала 2 года Фемостон конти, ежегодно проходила плановое обследование.

Результаты обследований:

1. Клинический анализ крови – показатели в пределах нормы.
2. Биохимический анализ крови: ХС – 5,8 ммоль/л (3,0–6,0), триглицериды 0,8 ммоль/л (0,38–1,1).
3. Развернутая гемостазиограмма с Д-димерами – изокоагуляция.
4. Маммография – фиброзно-жировая инволюция молочных желез.
5. УЗИ органов малого таза (постменопауза 2 года): матка 44 х 56 х 48 мм, 2 интерстициальных миоматозных узла 9 и 8 мм. М-ЭХО 2 мм. Рубец на матке после КС без особенностей. Яичники без фолликулов. Спаечный процесс в малом тазу.
6. Онкоцитология шейки матки – атрофический тип мазка.
7. Витамин Д в сыворотке крови – 31 нг/мл (норма).
8. Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (–1,1 SD по Т-критерию в L2, начальная остеопения, за 2 года прибавка 1,6%). В шейке бедренной кости показатели без динамики.
9. Оценка симптомов климактерического синдрома по шкале Грина – 8 баллов (легкая степень).
10. Осмотр *per vaginam*: без динамики.

Пациентка отмечает заметное улучшение общего состояния здоровья, редкие приливы, провоцирующиеся только приемом горячих напитков и жаркой погодой, исчезновение симптомов сухости во влагалище, повышение жизненного тонуса. В связи с тем что у пациентки сохраняется канцерофобия и имеется желание перейти на ультранизкие дозы МГТ, о которых она осведомлена на приеме, рекомендован прием Фемостон мини (эстрадиол 0,5 мг + дидрогестерон 2,5 мг) с повторной явкой через 3 мес.

2020 г. – повторная явка с результатами обследования.

Результаты обследований:

1. Клинический анализ крови – показатели в пределах нормы.
2. Биохимический анализ крови: ХС – 5,9 ммоль/л (3,0–6,0), триглицериды 0,7 ммоль/л (0,38–1,1).
3. Развернутая гемостазиограмма с Д-димерами – изокоагуляция.
4. Маммография – фиброзно-жировая инволюция молочных желез.
5. УЗИ органов малого таза (постменопауза 3 года): без динамики.
6. Онкоцитология шейки матки – атрофический тип мазка.
7. Витамин Д в сыворотке крови – 34 нг/мл (норма). Пациентка с ноября по март каждого года принимает препараты Са и витамина Д.
8. Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (–1,1 SD по Т-критерию в L2, начальная остеопения, за 1 год без динамики, потери МПК не отмечено). В шейке бедренной кости показатели за год без динамики, потери МПК не отмечено.
9. Оценка симптомов климактерического синдрома по шкале Грина 9 баллов (легкая степень).
10. Осмотр *per vaginam*: без динамики.

Через 1 год использования ультранизких доз МГТ (Фемостон мини) пациентка отмечает хорошее самочувствие. Объективно за год терапии не диагностировано потери МПК. На фоне соблюдения рекомендаций по питанию и образу жизни показатели липидограммы оставались в пределах референтных значений, не отмечено увеличения веса. За весь период наблюдения (3 года МГТ) не отмечалось эпизодов повышения свертываемости крови, изменений маммографической плотности и увеличения толщины эндометрия. В настоящее время пациентка довольна результатами терапии и мотивирована пролонгировать ее далее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышеизложенное, можно с уверенностью сказать, что применение низко/ультранизкодозированной МГТ абсолютно оправданно. Наличие в арсенале клиницистов дополнительных возможностей использования более широкого диапазона доз компонентов МГТ позволяет добиваться оптимальной эффективности, минимизации побочных явлений и, соответственно, увеличивать приверженность к терапии. Суммарно можно выделить следующие положения алгоритма выбора препарата для МГТ в соответствии с рекомендациями ведущих международных сообществ по менопаузе:

- Доза и продолжительность МГТ должны находиться в соответствии с целями терапии и подбираться индивидуально [11];
- При назначении МГТ необходимо рассмотреть возможность назначения минимально эффективных доз [5, 10];
- Низкодозированная и ультранизкодозированная МГТ характеризуются наиболее благоприятным профилем безопасности по сравнению со стандартными дозами гормонов [5];
- В проведенных исследованиях прием низких/ультранизких доз комбинации Е/ДГС не был ассоциирован с увеличением риска инвазивного рака молочной железы, ишемическим инсультом и ВТЭ, что позволяет

считать данную комбинацию наиболее предпочтительной среди всех эстроген-гестагенных комбинаций для МГТ.

- Низкие/ультранизкие дозы МГТ эффективно купируют менопаузальные расстройства, надежно защищают эндометрий от гиперпластических процессов и оказывают благоприятные дозозависимые эффекты на костную ткань у женщин в постменопаузе [23, 24].

- Женщины с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) нуждаются в более высоких дозах эстрогенов, чем женщины старше 40 лет [25].



Поступила / Received 08.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2021

Принята в печать / Accepted 25.02.2021

Список литературы / References

1. Сметник В.П. *Медицина климактерия*. М.: Литера; 2009. 124 с. Smetnik V.P. *Menopause medicine*. Moscow: Litera; 2009. 124 p. (In Russ.)
2. Col N.F., Guthrie J.R., Politi M., Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause*. 2009;16(3):453–457. doi: 10.1097/gme.0b013e31818d414e.
3. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopausal transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
4. Zeleke B.M., Davis S.R., Fradkin P., Bell R.J. Vasomotor symptoms and urogenital atrophy in older women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):112–120. doi: 10.3109/13697137.2014.978754.
5. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202–216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
6. Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A., Hess R., Powell L.H., Matthews K.A. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011;18(4):352–358. doi: 10.1097/gme.0b013e3181fa27fd.
7. Maki P.M., Drogos L.L., Rubin L.H., Banuvar S., Shulman L.P., Geller S.E. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008;15(5):848–856. doi: 10.1097/gme.0b013e31816d815e.
8. Ossewaarde M.E., Bots M.L., Verbeek A.L., Peeters P.H., 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.
9. 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. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(7):126–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132.
10. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.
11. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
12. Regidor P.A. Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(11):995–1002. doi: 10.1055/s-0034-1383297.
13. Stevenson J.C., Durand G., Kahler E., Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010;67(3):227–232. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.07.002.
14. Lees B., Stevenson J.C. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone. *Osteoporos Int*. 2001;12(4):251–258. doi: 10.1007/s001980170113.
15. Ettinger B., Genant H.K., Steiger P., Madvig P. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):479–488. doi: 10.1016/0002-9378(92)91653-r.
16. Goddard I.F., Manassiev N.A., Felton C.V., Proudler A.J., Crook D., Whitehead M.I., Stevenson J.C. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(5):541–549. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02017.x.
17. Manassiev N.A., Goddard I.F., Crook D., Proudler A.J., Whitehead M.I., Stevenson J.C. Effect of postmenopausal oestradiol and dydrogesterone therapy on lipoproteins and insulin sensitivity, secretion and elimination in hysterectomized women. *Maturitas*. 2002;42(3):233–242. doi: 10.1016/S0378-5122(02)00069-5.
18. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G., Conard J., Meyer G., Lévesque H. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840–845. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
19. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009;12(5):445–453. doi: 10.1080/13697130902780853.
20. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
21. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009;12(6):514–524. doi: 10.3109/13697130903075352.
22. Bergeron C., Nogales F.F., Rechberger T., Tatchchuk T., Zipfel L. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*. 2010;66(2):201–205. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.03.007.
23. Archer D.F., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227–235. doi: 10.1097/gme.0b013e31829c1431.
24. Genazzani A.R., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17β-estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013;16(4):490–498. doi: 10.3109/13697137.2013.783797.
25. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный исследовательский медицинский институт акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com

Состояние молочных желез у женщин пременопаузального возраста с гиперплазией эндометрия

Ю.Э. Доброхотова^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7830-2290, pr.dobrohotova@mail.ru

М.Р. Нариманова¹, ORCID: 0000-0003-0677-2952, safarovametanat@yandex.ru

Л.В. Сапрыкина¹, ORCID: 0000-0002-2931-0956, lioudsap@yandex.ru

И.Ю. Ильина¹, ORCID: 0000-0001-8155-8775, iliyina@mail.ru

М.Л. Мазо², ORCID: 0000-0002-1313-6420, m_mazo@mail.ru

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

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2

Резюме

Введение. На фоне неуклонного роста частоты гиперпластических процессов как матки, так и молочных желез многочисленными исследованиями отмечаются наличие у женщин с дисгормональной патологией молочных желез ряда гинекологических заболеваний: наружного или внутреннего эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия и миометрия, полипов, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и др.

Цель исследования. Оценить состояние молочных желез у женщин пременопаузального возраста с гиперплазией эндометрия на фоне применения индол-3-карбинола (I3C).

Материалы и методы. В открытое проспективное исследование были включены 42 пациентки пременопаузального возраста от 45 до 52 лет ($48,54 \pm 1,83$). Все пациентки получали I3C 400 мг/сут в течение 12 мес. Обследование включало в себя клинико-лабораторное, ультразвуковое (УЗИ) и маммографическое исследования молочных желез, цитологическое исследование выделений из соска. Исследования выполняли на этапе включения, через 6 и 12 мес. после начала лечения. Для оценки данных использовали описательную статистику. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У всех пациенток до начала лечения наблюдалась масталгия. При УЗИ молочных желез было выявлено, что частота BI-RADS 2 в 9,5 раз выше, чем BI-RADS 1 (90,5 % и 9,5% соответственно, $p < 0,05$). При маммографии было выявлено, что частота BI-RADS 2 в 9,26 раза выше, чем BI-RADS 1 (88% и 9,5% соответственно, $p < 0,05$). Через 6 мес. 59,5% пациенток отметили исчезновение болевого синдрома, количество пациенток с отклонениями ONE1/16a-ONE1 уменьшилось на 22%, улучшение УЗ-картины по BI-RADS произошло у 7,1%. Через 12 мес. терапии количество пациенток с отклонениями ONE1/16a-ONE1 уменьшилось на 92,86% по сравнению с показателями до начала лечения, улучшение картины BI-RADS по данным УЗИ произошло у 19%, по данным маммографии – у 28,5%. I3C – эффективный и безопасный метод лечения диспластических доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин пременопаузального возраста.

Заключение. Терапию индол-3-карбинолом можно оценить как имеющую влияние на общие звенья патогенеза гиперплазии эндометрия и доброкачественных гиперпластических процессов в молочной железе. Целесообразно рассматривать применение в клинической практике комбинации индол-3-карбинола и антиоксиданта ресвератрола.

Ключевые слова: индол-3-карбинол, ресвератрол, гиперплазия эндометрия, пременопаузальный возраст, масталгия, BI-RADS, молочные железы

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р., Сапрыкина Л.В., Ильина И.Ю., Мазо М.Л. Состояние молочных желез у женщин пременопаузального возраста с гиперплазией эндометрия. *Медицинский совет.* 2021;(3):120–127. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-120-127.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mammary gland condition in premenopausal women with endometrial hyperplasia

Yulia E. Dobrohotova^{✉1}, ORCID: 0000-0002-7830-2290, pr.dobrohotova@mail.ru

Metanat R. Narimanova¹, ORCID: 0000-0003-0677-2952, safarovametanat@yandex.ru

Lyudmila V. Saprykina¹, ORCID: 0000-0002-2931-0956, lioudsap@yandex.ru

Irina Yu. Ilina¹, ORCID: 0000-0001-8155-8775, iliyina@mail.ru

Mikhail L. Mazo², ORCID: 0000-0002-1313-6420, m_mazo@mail.ru

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

² Hertsen Moscow Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3/2, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Introduction. Amidst a steady increase in hyperplastic processes in uterus and mammary glands, numerous studies have shown that women with dyshormonal pathology of mammary glands had a range of gynecological diseases: external or internal endometriosis, hyperplastic processes of the endometrium and myometrium, polyps, polycystic ovary syndrome (PCOS), etc.

Objective. To assess the mammary gland condition in premenopausal women with endometrial hyperplasia during indole-3-carbinol (I3C) therapy.

Materials and methods. A total of 42 premenopausal patients aged 45-52 years (48.54 ± 1.83) were enrolled in an open-label prospective study. All patients received I3C 400 mg a day for 12 months. The examination included clinical laboratory, ultrasound imaging and mammographic examination of the mammary glands, cytologic examination of a nipple discharge. The examinations were carried out at the baseline, 6 and 12 months after starting treatment. The study findings were evaluated using descriptive statistics. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion. All patients were diagnosed as having mastalgia before starting treatment. Mammary gland ultrasound imaging showed that the frequency of BI-RADS 2 was 9.5 times higher than that of BI-RADS 1 (90.5% and 9.5%, respectively, $p < 0.05$). Mammography revealed that the frequency of BI-RADS 2 was 9.26 times higher than that of BI-RADS 1 (88% and 9.5%, respectively, $p < 0.05$). After 6-month therapy, 59.5% of patients reported the disappearance of pain syndrome, the number of patients with ONE1/16a-ONE1 deviations decreased by 22%, 7.1% of patients showed improvement of ultrasound picture in BI-RADS. After 12-month therapy, the number of patients with ONE1 / 16a-ONE1 deviations decreased by 92.86% compared with the figures before starting treatment, ultrasound imaging showed improvement in the BI-RADS picture in 19% of patients, mammography findings – in 28.5% of patients. I3C is an effective and safe method to treat benign breast diseases in premenopausal women.

Conclusion. Indole-3-carbinol therapy can be assessed as the treatment having an influence on the general components of pathogenesis of endometrial hyperplasia and benign hyperplastic processes in mammary glands. It is advisable to consider the use of indole-3-carbinol combined with antioxidant resveratrol in clinical practice.

Keywords: indole-3-carbinol, resveratrol, endometrial hyperplasia, premenopausal age, mastalgia, BI-RADS, mammary glands

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Narimanova M.R., Saprykina L.V., Ilina I.Yu., Mazo M.L. Mammary gland condition in premenopausal women with endometrial hyperplasia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):120–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-120-127.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается неуклонный рост частоты гиперпластических процессов как матки, так и молочных желез. Многочисленные исследования отмечают наличие у женщин с дисгормональной патологией молочных желез ряда гинекологических заболеваний: наружного или внутреннего эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия и миометрия, полипов, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), фоновых и предраковых заболеваний шейки матки – с частотой $92,5 \pm 1,77\%$. У большинства обследованных патология молочных желез выявлялась в среднем на 3–5 лет раньше, чем различные гиперпластические процессы эндометрия и миометрия, хотя СПКЯ и воспалительные процессы органов малого таза предшествовали патологии молочных желез. И наоборот: у больных с гинекологическими заболеваниями внутренних половых органов (эндометриозом, миомой матки, гиперплазией эндометрия) частота гиперпластических процессов молочных желез колеблется от 60 до 95% [1–3].

По другим данным при обследовании женщин с заболеваниями молочных желез регистрируются гиперпластические процессы эндометрия и миометрия в 83,7% случаев [4]. Актуальность проблемы сочетанных опухолей молочной железы и гиперпластических процессов матки обусловлена общим патогенезом гормонального дисбаланса.

Общими звеньями патогенеза данных патологических гиперпластических процессов являются повышенная пролиферативная активность клеток, экспрессия факторов роста, снижение активности апоптоза, активизация компонентов неоангиогенеза [5]. Существует четкая связь между активностью метаболитов эстрогена и развитием процессов гиперплазии в эстрогензависимых тканях. Изучение функций двух метаболитов эстрогена (2-ОНЕ1 и 16α-ОНЕ1) позволило выявить однозначную связь между уровнем 16α-ОНЕ1 и риском развития опухолей в эстрогензависимых тканях. С одной стороны, 16α-ОНЕ1 обладает некоторыми особенностями химической структуры, позволяющими ему образовывать ковалентные связи с эстрогеновыми рецепторами, в результате чего продолжительность эстрогензависимого пролиферативного сигнала возрастает с нескольких часов до нескольких дней. С другой стороны, 16α-ОНЕ1 может индуцировать канцерогенные эффекты. В то же время при повышении уровня 2-ОНЕ1 наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования. Многочисленные эксперименты *in vivo* доказали необходимость поддержания такого баланса между этими метаболитами, при котором концентрация 2-ОНЕ1 должна превышать концентрацию 16α-ОНЕ1 как минимум в 2 раза и более. Отношение 2-ОНЕ1 к 16α-ОНЕ1 (2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1) является биомаркером – надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогензависимых опухолей [6–9].

В настоящее время для лечения гиперплазии эндометрия в основном используются гормональные препараты, такие как прогестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона [10, 11]. Для лечения доброкачественной дисплазии молочной железы также применяются гормональные препараты на основе прогестерона, антигонотропины, антагонисты эстрогена и дофаминомиметики. Несмотря на высокую эффективность, данные группы препаратов имеют ограничения для широкого применения в практике акушера-гинеколога, связанные с необходимостью дообследования пациентки перед их рекомендацией и рисками различных побочных эффектов.

В связи с этим внимание исследователей в последние годы обращено к фитонутриентам. Преимуществом их применения являются низкая частота побочных эффектов и безопасность. Установлено, что некоторые растительные экстракты и витамины могут ингибировать процессы метаболизма, связанные с развитием рака груди, реализуя эпигенетические изменения.

Эпигенетика относится к модификациям активности и экспрессии генов без изменения последовательности ДНК. Окружающая среда и диета влияют на экспрессию генов. Модификации диеты путем включения определенных нутриентов имеет значение для профилактики и лечения как хронических заболеваний, так и онкологических процессов. Диетические биоактивные соединения, такие как полифенолы (куркумин, ресвератрол, галлат эпигаллокатехина) или продукты, образующиеся при расщеплении глюкозинолатов (сульфорафан, индол-3-карбинол), могут регулировать ацетилирование гистонов [12].

Опубликованный X. Liu et al. [13] метаанализ 13 исследований (11 исследований «случай-контроль» и 2 когортных исследования) показал, что высокое потребление овощей семейства крестоцветных было связано с 15%-м снижением риска рака груди. В исследовании N.Q. Zhang et al. [14] с 2 991 участником употребление овощей семейства крестоцветных снизило риск рака груди почти на 50%. Преимущество диеты, содержащей крестоцветные, в значительной степени связано с высоким содержанием индол-3-карбинола в их составе. Было установлено, что I3C обладает уникальной особенностью значительно снижать возникновение опухолей в гормонально зависимых органах [15–19].

Индол-3-карбинол обладает способностью селективно индуцировать апоптоз, ингибировать факторы роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию тканей молочной железы, изменять метаболизм эстрогенов в направлении преобладания антиканцерогенного метаболита [20–23].

Целью исследования являлось изучить состояния молочных желез у женщин с гиперплазией эндометрия на фоне применения индол-3-карбинола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (заведующая кафедрой – д.м.н.,

проф. Ю.Э. Доброхотова) было выполнено открытое проспективное исследование. В исследование были последовательно включены 42 пациентки, которым было проведено комплексное гинекологическое и маммологическое обследование. Возраст пациенток варьировался от 45 до 52 лет ($48,54 \pm 1,83$).

Критериями включения являлись наличие у пациенток гиперплазии эндометрия с морфологической верификацией диагноза, категорический отказ от гормональной терапии и добровольное информированное согласие. Показаниями к выполнению раздельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии во всех случаях были обильные маточные кровотечения. У всех пациенток данные морфологического исследования свидетельствовали о гиперплазии эндометрия без атипии [24–27]. Критериями исключения были гиперпластические процессы с атипией и злокачественная патология любой локализации.

В план обследования входили следующие методы: клинико-анамнестический, лабораторный, ультразвуковое и маммографическое исследование молочных желез, цитологическое исследование выделений из соска при их наличии.

Всем пациенткам после проведения гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания и получения морфологической верификации был назначен индол-3-карбинол (I3C) в дозировке 400 мг/сут. на 12 мес.

Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся при динамическом наблюдении, включавшем клиническое обследование. Через 6 и 12 мес. проводилась оценка М-ЭХО при УЗИ органов малого таза. УЗИ молочной железы выполняли через 6 и 12 мес., через 12 мес. выполняли рентгеновскую маммографию.

Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 38 (90,5%) из 42 обследованных с гиперплазией эндометрия были диагностированы доброкачественные заболевания молочных желез.

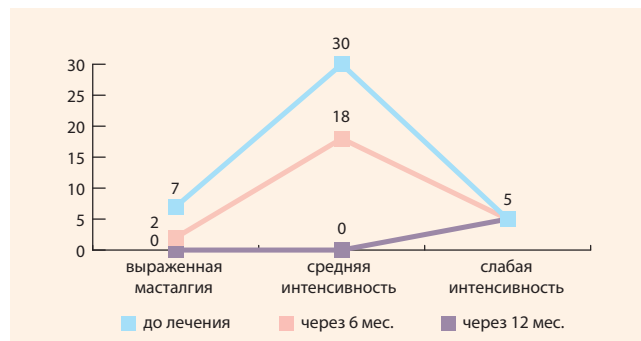
Основными клиническими проявлениями у обследованных являлись: масталгия – у всех пациенток, причем у 7 (16,7%) отмечалась выраженная интенсивность болевого синдрома, тогда как 30 (71,4%) и 5 (11,9%) из включенных в исследование имели умеренную и слабую интенсивность соответственно (рис. 1).

Выделения из сосков наблюдались у 5 (11,9%) пациенток и носили серозный характер. По результатам цитологического исследования атипических клеток не было обнаружено, цитограмма соответствовала картине фиброзно-кистозных изменений.

При выполнении УЗИ молочных желез было выявлено, что частота BI-RADS 2 у пациенток с ГЭ была в 9,5 раз выше, чем BI-RADS 1 (90,5 % и 9,5 % соответственно, $p < 0,05$) (рис. 2).

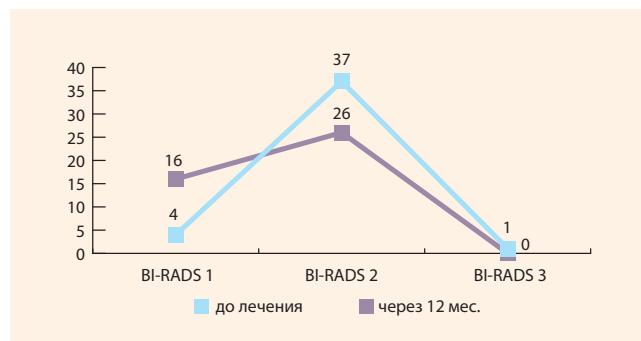
● **Рисунок 1.** Динамика масталгии на фоне проводимой терапии

● **Figure 1.** Changes in mastalgia during therapy



● **Рисунок 3.** Динамика данных маммографического исследования на фоне терапии

● **Figure 3.** Changes in mammogram findings during therapy



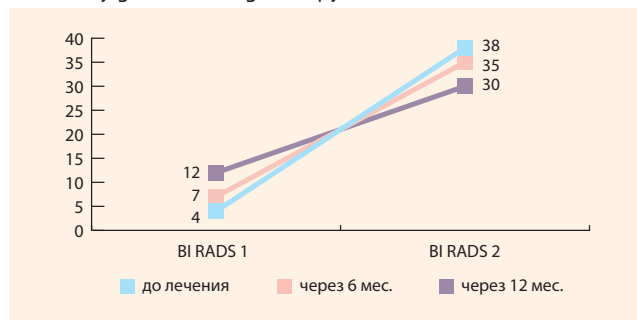
Как следует из данных маммографического исследования молочных желез (рис. 3), достоверно чаще у пациенток с ГЭ было заключение BI-RADS 2 (9,5% и 88% BI-RADS 1 и BI-RADS 2 соответственно, $p < 0,05$). Пациентка с заключением маммографического исследования BI-RADS 3 была направлена на консультацию к онкологу, ей была проведена core-биопсия. В результате морфологического исследования выявлен фиброз без гиперплазии эпителиальных структур, что дало основание оставить пациентку в исследовании.

Маммографическая плотность является собирательным понятием и определяется соотношением эпителиального и стромального компонентов, с одной стороны, и жирового – с другой. Повышенная маммографическая плотность является независимым фактором риска развития рака молочной железы [28–30]. В связи с этим было решено уделить данному показателю особое внимание. Маммографическая плотность молочных желез (рис. 4) среди обследованных распределилась следующим образом: ACR A была зафиксирована у 6 (14,3%), ACR B – у 10 (23,8%), ACR C – у 15 (35,7%) и ACR D – у 11 (26,1%). Таким образом, повышенную маммографическую плотность имели 26 пациенток (61,8%).

В результате проведенной терапии через 6 мес. отмечался положительный клинический эффект (рис. 1): 25 (59,5%) пациенток отметили полное исчезновение болевого синдрома, у остальных частота масталгии уменьшилась в 1,68 раза по сравнению с показателем до начала лечения (на 40,48% через 6 мес. лечения, $p < 0,05$). Через 12 мес. терапии положительную динамику в клинической картине отметили все пациентки, включенные

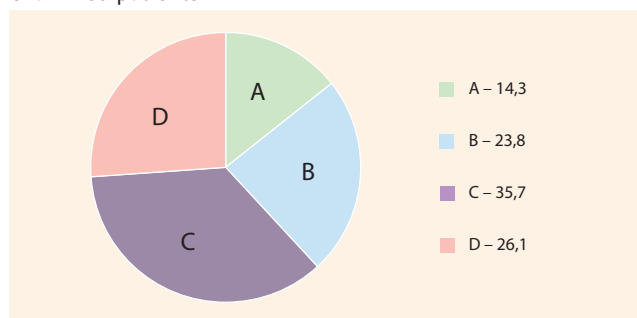
● **Рисунок 2.** Динамика УЗ-картины молочных желез на фоне терапии

● **Figure 2.** Changes seen on ultrasound imaging of the mammary glands during therapy



● **Рисунок 4.** Частота маммографической плотности у обследованных пациенток

● **Figure 4.** Frequency of mammographic density in the examined patients



в исследование. Следует указать, что 5 пациенток с выраженной интенсивностью масталгии до лечения, у которых сохранялась данная симптоматика спустя 6 мес. лечения, отметили уменьшение интенсивности болевого синдрома через 12 мес. терапии.

Динамика выделений из сосков на фоне терапии изменялась следующим образом: через 6 мес. применения симптомы купировались у 2 (40%) пациенток, через 12 мес. – у 3 (60%).

Все пациентки были обследованы на уровень соотношения метаболитов эстрогена 2-OHE1/16a-OHE1. Отклонение от нормальных величин 2/1 были обнаружены у 27 (64,2%) пациенток. При оценке уровня соотношения метаболитов эстрогена 2-OHE1/16a-OHE1 было выявлено, что через 6 мес. терапии индол-3-карбинолом количество пациенток с отклонениями данного показателя от нормальных значений уменьшилось на 22% ($n = 21$, 50%, $p > 0,05$), через 12 мес. на 92,9% ($n = 3$, 7,14%, $p < 0,05$) по сравнению с показателями до начала лечения.

При контрольном обследовании у 42 пациенток через 6 и 12 мес. после начала терапии обнаружен положительный эффект в ультразвуковой картине молочных желез. Из полученных данных (рис. 3) следует, что через 6 мес. терапии улучшение УЗ-картины по BI-RADS произошло у 3 (7,1%) пациенток, после 12 мес. терапии еще у 5 (11,9%) обследованных. Всего улучшение УЗ-картины мы наблюдали у 8 (19%) пациенток ($p < 0,05$).

При маммографическом исследовании через 12 мес. от начала терапии была выявлена положительная динамика, а именно: зафиксировано улучшение категории BI-RADS у 12 (28,5%) пациенток ($p < 0,05$). Улучшение показателей

маммографической плотности по системе ACR через 12 мес. терапии наблюдались у 14 (33,3%) пациенток. Динамика изменения этих данных отражена на рис. 5.

При УЗИ органов малого таза не было данных, свидетельствующих о рецидиве гиперплазии эндометрия.

На фоне терапии 3 пациентки отметили диспепсические явления на фоне приема препарата. Всем пациенткам было рекомендовано изменить время приема препарата (после приема пищи), что позволило купировать нежелательные явления, и они продолжили участие в исследовании.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании была оценена эффективность применения индол-3-карбинола при сочетанной пролиферативной патологии молочных желез и эндометрия. Анализ результатов показал, что все пациентки с гиперплазией эндометрия имели доброкачественную дисплазию молочной железы. На фоне проводимой терапии индол-3-карбинолом наблюдалась положительная динамика. Через 6 мес. у 59,5% пациенток была купирована масталгия, количество пациенток с отклонениями ONE1/16a-ONE1 уменьшилось на 22%, улучшение УЗ-картины по BI-RADS произошло у 7,1% пациенток. Через 12 мес. терапии выделения из сосков были купированы у всех пациенток, также у всех была положительная динамика по купированию болевого синдрома, количество пациенток с отклонениями ONE1/16a-ONE1 уменьшилось на 92,86% по сравнению с показателями до начала лечения, улучшение картины по BI-RADS по данным УЗИ произошло у 19% пациенток, по данным маммографии у 28,5%, а улучшение показателей маммографической плотности по системе ACR наблюдались у 14 (33,3%) пациенток.

I3C является эффективным средством при гормонально-зависимых доброкачественных заболеваниях молочных желез. Эффекты опосредованы его антипролиферативной активностью:

- стимулированием 2-гидроксилирования эстрадиола, что нормализует метаболизм эстрадиола и ингибирует синтез 16 α -гидроксиэстрогена, обладающего выраженными канцерогенными свойствами, индуцированием избирательного апоптоза в опухолевых и опухолеподобных клетках;
- ингибированием ростовых факторов, отвечающих за патологическую клеточную пролиферацию;
- ингибированием эстрогеновых рецепторов, снижая их количество на тканях-мишенях;
- ингибированием инвазии, ангиогенеза.

В клинической практике терапии доброкачественных заболеваний молочных желез широко используют различные сочетания растительных экстрактов. Комбинированные средства позволяют потенцировать терапевтические эффекты растительных экстрактов, повышая комплаентность и эффективность лечения. В частности, заслуживает внимание новая БАД Имастон (АО «Аквирон»), в состав 1 таблетки которой входят 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг ресвератрола – сразу два компонента, потенциально обеспечивающих онкопротективный эффект. Ресвератрол – антиокси-

дант, фитоалексин, относится к классу полифенольных соединений. Продуцируется более чем 70 видами растений.

Высокая концентрация ресвератрола содержится в красном винограде и горце сахалинском. Именно употреблением красного вина, богатого ресвератролом, объясняли феномен французского парадокса, заключающийся в низкой распространенности сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний во французской популяции [31].

Установлено несколько механизмов онкопротективного действия ресвератрола. К ним относятся фитоэстрогенные эффекты, ир-регуляция SIRT1, ингибирование фактором некроза опухоли G-индуцированной NF- κ B-активности, ингибирование циклооксигеназы-2 и антиоксидантной активности, стимуляция апоптоза, регуляция пролиферации и снижение активности процессов ангиогенеза и метастазирования [32]. Экспериментальные исследования показали хорошую переносимость ресвератрола и отсутствие токсичных эффектов [33]. Ресвератрол не обладает генотоксичностью даже в высоких дозах до 200 мг/кг массы тела [34, 35] не вызывает эмбриотоксических и тератогенных эффектов [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую частоту случаев сочетания гиперплазии эндометрия и доброкачественных гиперпластических процессов в молочной железе. Данный факт подтверждает общность механизмов формирования этих патологических состояний. Терапию индол-3-карбинолом можно оценить как имеющую влияние на общие звенья патогенеза этих состояний и являющуюся эффективным и безопасным методом лечения сочетанной пролиферативной патологии эндометрия и молочных желез. Также целесообразно актуализировать применение комбинации индол-3-карбинола с антиоксидантом ресвератролом в клинической практике. Препараты, содержащие эти фитонутриенты, должны рассматриваться в будущих клинических исследованиях как составляющая часть профилактики развития рака груди и гиперпластических процессов.



Поступила / Received 25.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021

Принята в печать / Accepted 15.03.2021

- Черенков В.Г., Петров А.Б., Тверезовский С.А., Строженков М.М. От патогенеза опухолей молочных желез и гинекологических болезней к практическому решению проблемы. *Российский онкологический журнал*. 2014;19(5):47–51. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1028-9984/article/view/40125>.
- Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А. Состояние молочных желез при гинекологических заболеваниях (литературный обзор). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014;2(2):19–23. Режим доступа <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22475757>.
- Хашукоева А.З., Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Дугиева М.З., Нариманова М.Р., Сухова Т.Н., Рошина В.А. Мастодения и предменструальный синдром: есть ли взаимосвязь? *Лечащий врач*. 2015;12(1):15–19. Режим доступа <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436353>.
- Радзинский В.Е. (ред.). *Медицина молочной железы и гинекологические болезни*. 2-е изд. М.: Status Praesens; 2017. 345 с.
- Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Герфанова Е.В. Значение эстрогенных метаболитов в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы. *Медицинский оппонент*. 2019;3(3):34–39. Режим доступа: http://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2019/11/block_light-1.pdf.
- Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Овчинникова О.А., Алешикова О.И., Моцкобили Т.А., Кузнецов И.Н. Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(3):22–29. doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29.
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И. *Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез)*. М.: Димитрей График Групп; 2007. 217 с.
- Высоцкий М.М., Сазонова Е.О., Гараева Л.Р. Лечение фиброзно-кистозной мастопатии у пациенток после гистерэктомии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;10(4):31–34. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17002678>.
- Кулагина Н.В. Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010;1(1):40–43. Режим доступа: https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/213?locale=ru_RU.
- Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. *Гиперплазия эндометрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 112 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444238.html>.
- Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Филатова Л.А., Нариманова М.Р. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;1(1):55–60. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-55-60.
- Gianfredi V., Vannini S., Moretti M., Villarini M., Bragazzi N.L., Izzotti A., Nucci D. Sulforaphane and Epigallocatechin Gallate Restore Estrogen Receptor Expression by Modulating Epigenetic Events in the Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10(3–4):126–135. doi: 10.1159/000480636.
- Liu X., Lv K. Cruciferous Vegetables Intake Is Inversely Associated with Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast*. 2013;22(3):309–313. doi: 10.1016/j.breast.2012.07.013.
- Zhang N.Q., Ho S.C., Mo X.F., Lin F.Y., Huang W.Q., Luo H. et al. Glucosinolate and Isothiocyanate Intakes Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Br J Nutr*. 2018;119(8):957–964. doi: 10.1017/S0007114518000600.
- Берштейн Л.М. *Гормональный канцерогенез*. СПб.: Наука; 2000. 199 с.
- Mori M., Tominaga T., Tamaoki B.I. Steroid Metabolism in Normal Mammary Gland and in the Dimethylbenzanthracene-Induced Mammary Tumor of Rats. *Endocrinology*. 1978;102(5):1387–1397. doi: 10.1210/endo-102-5-1387.
- Wong G.Y., Bradlow L., Sepkovic D., Mehl S., Mailman J., Osborne M.P. Dose-Ranging Study of Indole-3-Carbinol for Breast Cancer Prevention. *J Cell Biochem Suppl*. 1997;28–29:111–116. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(1997)28/29<111:aid-jcb12>3.0.co;2-k.
- Muti P., Bradlow H.L., Micheli A., Krogh V., Freudenheim J.L., Schünemann H.J. et al. Estrogen Metabolism and Risk of Breast Cancer: A Prospective Study of the 2:16alpha-Hydroxysterone Ratio in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Epidemiology*. 2000;11(6):635–640. doi: 10.1097/00001648-200011000-00004.
- Parl F.F., Dawling S., Roodi N., Crooke P.S. Estrogen Metabolism and Breast Cancer: A Risk Model. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1155:68–75. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03676.x.
- Ordi J., Bergeron C., Hardisson D., McCluggage W.G., Hollema H., Felix A. et al. Reproducibility of Current Classifications of Endometrial Endometrioid Glandular Proliferations: Further Evidence Supporting a Simplified Classification. *Histopathology*. 2014;64(2):284–292. doi: 10.1111/his.12249.
- Zaino R., Carinelli S.G., Ellenson L.H. et al. Tumours of the Uterine Corpus: Epithelial Tumours and Precursors. In: Kurman R.J., Carcanglu M.L., Herrington C.S., Young R.H. (eds.). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed. Lyon: WHO Press; 2014. pp. 125–126.
- Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., Faral R., Rosenthal A.N., Smith P.P., Gupta J.K. RCOG Management of Endometrial Hyperplasia. *Green-Top Guideline No. 67*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf.
- Katz E., Nisani S., Chamovitz D.A. Indole-3-Carbinol: A Plant Hormone Combatting Cancer. *F1000Res*. 2018;7:689–689. doi: 10.12688/f1000research.14127.1.
- Bosetti C., Negri E., Kolonel L., Ron E., Franceschi S., Preston-Martin S. et al. A Pooled Analysis of Case-Control Studies of Thyroid Cancer. VII. Cruciferous and Other Vegetables (International). *Cancer Causes Control*. 2002;13(8):765–775. doi: 10.1023/A:1020243527152.
- Rahman K.W., Aranha O.P., Sarkar F.H. Indole-3-Carbinol (I3C) Induces Apoptosis in Tumorigenic but not in Nontumorigenic Breast Epithelial Cells. *Nutr Cancer*. 2003;45(1):101–112. doi: 10.1207/S15327914NC4501_12.
- Aggarwal B.B., Ichikawa H. Molecular Targets and Anticancer Potential of Indole-3-Carbinol and Its Derivatives. *Cell Cycle*. 2005;4(9):1201–1215. doi: 10.4161/cc.4.9.1993.
- Доброхотова Ю.Э., Юсупова Р.О., Озерова Р.И., Файзуллин Л.З., Карнаузов В.Н. Состояние рецепторного аппарата эндометрия и метаболизм эстрогенов при гиперплазиях эндометрия в позднем репродуктивном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(3):52–58. Режим доступа <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12591295&>.
- Гарифуллова Ю. В. Лучевые методы диагностики доброкачественных заболеваний молочных желез. *Практическая медицина*. 2017;7(7):51–56. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29937004>.
- D'Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B., Morris E.A. et al. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. 5th ed. Reston, VA, American College of Radiology; 2013. 696 p. Available at: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/BI-Rads>.
- Корженкова Г.П. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016;12(4):10–16. doi: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-10-16.
- Vázquez-Agell M., Sacanella E., Tobias E., Monagas M., Antúnez E., Zamora-Ros R. et al. Inflammatory Markers of Atherosclerosis Are Decreased after Moderate Consumption of Cava (Sparkling Wine) in Men with Low Cardiovascular Risk. *J Nutr*. 2007;137(10):2279–2284. doi: 10.1093/jn/137.10.2279.
- Успенская Ю.Б. Клинические эффекты ресвератрола (обзор литературы). *Гинекология*. 2014;16(5):96–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22857201>.
- Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L., Jamieson H.A., Lerin C., Kalra A. et al. Resveratrol Improves Health and Survival of Mice on a High-Calorie Diet. *Nature*. 2006;444(7117):337–342. doi: 10.1038/nature05354.
- Elliott P.J., Walpole S., Morelli L., Lambert P.D., Lunsman W., Westphal C.H., Lavi S. Resveratrol/SRT-501. *Drugs Fut*. 2009;34(4):291–295. doi: 10.1358/dof.2009.034.04.1360696.
- Wang Z., Zou J., Huang Y., Cao K., Xu Y., Wu J.M. Effect of Resveratrol on Platelet Aggregation in vivo and in vitro. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(3):378–380. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940369/>.
- Williams L.D., Burdock G.A., Edwards J.A., Beck M., Bausch J. Safety Studies Conducted on High-Purity Trans-Resveratrol in Experimental Animals. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(9):2170–2182. doi: 10.1016/j.fct.2009.06.002.

- Cherenkov V.G., Petrov A.B., Tverezovskiy S.A., Strozhenkov M.M. From Pathogenesis of Breast Cancer and Gynecological Illness to a Practical Solution. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2014;19(5):47–51. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1028-9984/article/view/40125>.
- Kravchenko E.N., Ozherelyeva M.A. The State of the Mammary Glands in Gynecological Diseases (Literature Review). *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass*. 2014;(2):19–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22475757>.
- Khashukoeva A.Z., Dobrohotova Yu.E., Ilina I.Yu., Dugieva M.Z., Narimanova M.R., Suhova T.N., Roshchina V.A. Mastodynia and Pre-Menstrual Syndrome: Is There a Correlation? *Lechaschi Vrach Journal*. 2015;(12):15–19. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436353>.
- Radzinskiy V.E. (ed.). *Breast medicine and gynecological diseases*. 2nd ed. Moscow: Status Praesens; 2017. 345 p. (In Russ.).
- Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I., Gerfanova E.V. The Role of Hormonal Disbalance in the Carcinogenesis of Tumors of the Female Reproductive System. *Meditinskiy opponent = Medical Opponent*. 2019;(3):34–39. (In Russ.) Available at: http://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2019/11/block_light-1.pdf.
- Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Ovchinnikova O.A., Aleshikova O.I., Motskobli T.A., Kuznetsov I.N. The Balance of Estrogen Metabolites in Breast Cancer and the Ways of Its Correction. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2015;11(3):22–29. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29.
- Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. *Tumors of the Reproductive Organs (Etiology and Pathogenesis)*. Moscow: Dimitreyd Grafik Grupp; 2007. 217 p. (In Russ.).
- Vysotsky M.M., Sazonova E.O., Garaeva L.R. Treatment of Fibrocystic Mastopathy in Patients after Hysterectomy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2011;(10):31–34. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17002678>.
- Kulagina N.V. Therapy for Fibrocystic Breast Disease in Patients with Uterine Myoma. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2010;(1):40–43. (In Russ.) Available at: https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/213?locale=ru_RU.
- Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. *Endometrial Hyperplasia*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 112 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444238.html>.
- Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V., Filatova L.A., Narimanova M.R. Abnormal Uterine Bleeding: Management Algorithms, Treatment Approaches. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;(1):55–60. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-55-60.
- Gianfredi V., Vannini S., Moretti M., Villarin N., Bragazzi N.L., Izzotti A., Nucci D. Sulforaphane and Epigallocatechin Gallate Restore Estrogen Receptor Expression by Modulating Epigenetic Events in the Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10(3–4):126–135. doi: 10.1159/000480636.
- Liu X., Lv K. Cruciferous Vegetables Intake Is Inversely Associated with Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast*. 2013;22(3):309–313. doi: 10.1016/j.breast.2012.07.013.
- Zhang N.Q., Ho S.C., Mo X.F., Lin F.Y., Huang W.Q., Luo H. et al. Glucosinolate and Isothiocyanate Intakes Are Inversely Associated with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Br J Nutr*. 2018;119(8):957–964. doi: 10.1017/S0007114518000600.
- Bershteyn L.M. *Hormonal Carcinogenesis*. St Petersburg: Nauka; 2000. 199 p. (In Russ.).
- Mori M., Tominaga T., Tamaoki B.I. Steroid Metabolism in Normal Mammary Gland and in the Dimethylbenzanthracene-Induced Mammary Tumor of Rats. *Endocrinology*. 1978;102(5):1387–1397. doi: 10.1210/endo-102-5-1387.
- Wong G.Y., Bradlow L., Sepkovic D., Mehl S., Mailman J., Osborne M.P. Dose-Ranging Study of Indole-3-Carbinol for Breast Cancer Prevention. *J Cell Biochem Suppl*. 1997;28–29:111–116. doi: 10.1002/(sici)1097-4644(1997)28/29<111::aid-jcb12>3.0.co;2-k.
- Muti P., Bradlow H.L., Micheli A., Krogh V., Freudenheim J.L., Schünemann H.J. et al. Estrogen Metabolism and Risk of Breast Cancer: A Prospective Study of the 2:16alpha-Hydroxyestrone Ratio in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Epidemiology*. 2000;11(6):635–640. doi: 10.1097/00001648-200011000-00004.
- Parl F.F., Dawling S., Roodi N., Crooke P.S. Estrogen Metabolism and Breast Cancer: A Risk Model. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1155:68–75. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03676.x.
- Ordi J., Bergeron C., Hardisson D., McCluggage W.G., Hollema H., Felix A. et al. Reproducibility of Current Classifications of Endometrial Endometrioid Glandular Proliferations: Further Evidence Supporting a Simplified Classification. *Histopathology*. 2014;64(2):284–292. doi: 10.1111/his.12249.
- Zaino R., Carinelli S.G., Ellenson L.H. Tumours of the Uterine Corpus: Epithelial Tumours and Precursors. In: Kurman R.J., Carcanglu M.L., Herrington C.S., Young R.H. (eds.). *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed. Lyon: WHO Press; 2014. pp. 125–126.
- Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., Faraj R., Rosenthal A.N., Smith P.P., Gupta J.K. RCOG Management of Endometrial Hyperplasia. *Green-Top Guideline No. 67*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf.
- Katz E., Nisani S., Chamovitz D.A. Indole-3-Carbinol: A Plant Hormone Combatting Cancer. *F1000Res*. 2018;7:689–689. doi: 10.12688/f1000research.14127.1.
- Bosetti C., Negri E., Kolonel L., Ron E., Franceschi S., Preston-Martin S. et al. A Pooled Analysis of Case-Control Studies of Thyroid Cancer. VII. Cruciferous and Other Vegetables (International). *Cancer Causes Control*. 2002;13(8):765–775. doi: 10.1023/A:1020243527152.
- Rahman K.W., Aranha O.P., Sarkar F.H. Indole-3-Carbinol (I3C) Induces Apoptosis in Tumorigenic but not in Nontumorigenic Breast Epithelial Cells. *Nutr Cancer*. 2003;45(1):101–112. doi: 10.1207/S15327914NC4501_12.
- Aggarwal B.B., Ichikawa H. Molecular Targets and Anticancer Potential of Indole-3-Carbinol and Its Derivatives. *Cell Cycle*. 2005;4(9):1201–1215. doi: 10.4161/cc.4.9.1993.
- Dobrokhotova Yu.E., Yusupova R.O., Ozerova R.I., Fayzullin L.Z., Karnaukhov V.N. The State of the Receptor Apparatus of the Endometrium and Estrogen Metabolism in Endometrial Hyperplasia in the Late Reproductive Period. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2009;8(3):52–58. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12591295&>.
- Garifullova Yu.V. Ray Diagnostic Methods of Benign Breast Diseases. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2017;(7):51–56. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29937004>.
- D'Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B., Morris E.A. et al. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. 5th ed. Reston, VA, American College of Radiology; 2013. 696 p. Available at: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>.
- Korzhenkova G.P. Diagnostic Value of BI-RADS Categories in the Management of Patients with Benign Breast Pathology. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2016;12(4):10–16. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-10-16.
- Vázquez-Agell M., Sacanella E., Tobias E., Monagas M., Antúnez E., Zamora-Ros R. et al. Inflammatory Markers of Atherosclerosis Are Decreased after Moderate Consumption of Cava (Sparkling Wine) in Men with Low Cardiovascular Risk. *J Nutr*. 2007;137(10):2279–2284. doi: 10.1093/jn/137.10.2279.
- Uspenskaya Yu.B. Clinical Effects of Resveratrol (Literature Review). *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;16(5):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22857201>.
- Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L., Jamieson H.A., Lerin C., Kalra A. et al. Resveratrol Improves Health and Survival of Mice on a High-Calorie Diet. *Nature*. 2006;444(7117):337–342. doi: 10.1038/nature05354.
- Elliott P.J., Walpole S., Morelli L., Lambert P.D., Lunsman W., Westphal C.H., Lavu S. Resveratrol/SRT-501. *Drugs Fut*. 2009;34(4):291–295. doi: 10.1358/dof.2009.034.04.1360696.
- Wang Z., Zou J., Huang Y., Cao K., Xu Y., Wu J.M. Effect of Resveratrol on Platelet Aggregation in vivo and in vitro. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(3):378–380. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940369/>.
- Williams L.D., Burdock G.A., Edwards J.A., Beck M., Bausch J. Safety Studies Conducted on High-Purity Trans-Resveratrol in Experimental Animals. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(9):2170–2182. doi: 10.1016/j.fct.2009.06.002.

Вклад авторов

Дизайн исследования – Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р.

Написание текста – Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р.

Редактирование – Доброхотова Ю.Э.

Обзор литературы – Ильина И.Ю.

Перевод на английский язык – Сапрыкина Л.В.

Анализ материала – Нариманова М.Р., Сапрыкина Л.В., Мазо М.Л.

Статистическая обработка – Нариманова М.Р., Сапрыкина Л.В., Мазо М.Л.

Contribution of authors

Study design – Yulia E. Dobrokhotova, Metanat R. Narimanova
 Text development – Yulia E. Dobrokhotova, Metanat R. Narimanova
 Editing – Yulia E. Dobrokhotova
 Literature review – Irina Yu. Ilyina
 Translation into English – Lyudmila V. Saprykina
 Material analysis – Metanat R. Narimanova, Lyudmila V. Saprykina,
 Mikhail L. Mazo
 Statistical processing – Metanat R. Narimanova, Lyudmila V.
 Saprykina, Mikhail L. Mazo

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; pr.dobrokhotova@mail.ru

Нариманова Метанат Рафиговна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; safarovametanat@yandex.ru

Сапрыкина Людмила Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lioudsap@yandex.ru

Ильина Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; iliyina@mail.ru

Мазо Михаил Львович, к.м.н., маммолог, рентгенолог, старший научный сотрудник отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2; m_mazo@mail.ru

Information about the authors:

Yulia E. Dobrokhotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; pr.dobrokhotova@mail.ru

Metanat R. Narimanova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; safarovametanat@yandex.ru

Lyudmila V. Saprykina, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lioudsap@yandex.ru

Irina Yu. Ilyina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; iliyina@mail.ru

Mikhail L. Mazo, Cand. Sci. (Med.), Breast Physician, Radiotherapist, Senior Research Associate, Department of Comprehensive Diagnostics and Interventional Radiology in Mammology, Hertsen Moscow Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3/2, 2-nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; m_mazo@mail.ru

Анемия возрастных пациенток. Рациональная профилактика. Доказательная база

Э.А. Маркова, ORCID: 0000-0002-9491-9303, markova.eleonora@mail.ru

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

С.А. Хлынова, ORCID: 0000-0003-1554-3633, doc-khlinova@mail.ru

М.В. Бурденко, ORCID: 0000-0002-0304-4901, bmv-0306@rambler.ru

А.Х. Каранашева, ORCID: 0000-0003-3410-2059, kar.albina@gmail.com

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

Резюме

Железодефицитная анемия – частый спутник у женщин в постменопаузальном периоде и достигших зрелого возраста. Анемия в легкой форме у немолодых женщин часто протекает практически бессимптомно. С течением времени дефицит железа прогрессирует: возникают тяжелые осложнения, значительно снижается качество жизни и прогноз становится неблагоприятным. Срез литературных данных за последние годы показывает, что на первый план по этиологическим факторам анемии у женщин преклонного возраста выходят дефицит железа, фолатов, витамина B₁₂, заболевания желудочно-кишечного тракта, патологии в процессах эритропоэза и другие соматические заболевания. Немаловажное значение в развитии анемии у немолодых женщин играет нерациональное питание в течение всей жизни, что обуславливает недостаток железа и фолатов в пище.

Именно поэтому терапия комплексным препаратом, в состав которого входят железа (II) фумарат в сочетании с фолиевой кислотой, является рациональным выбором в сравнении с монопрепаратами железа для профилактики и лечения анемии у женщин почтенного возраста. Назначение пероральных препаратов железа для коррекции его дефицита и с целью подбора эффективной патогенетической терапии анемии решает вопрос осложнений и улучшает качество жизни женщин преклонного возраста. Железа (II) фумарат + фолиевая кислота – таблетированная форма препарата железа в комплексе с фолиевой кислотой для перорального применения, который обладает хорошей переносимостью, быстро восполняет запасы железа в организме немолодых пациенток, снижая летальность в данной возрастной группе.

Ключевые слова: железа (II) фумарат, железодефицитная анемия, дефицит железа, пациенты пожилого и старческого возраста, анемия, постменопауза

Для цитирования: Маркова Э.А., Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Бурденко М.В., Каранашева А.Х. Анемия возрастных пациенток. Рациональная профилактика. Доказательная база. *Медицинский совет*. 2021;(3):128–134. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-128-134.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anemia in elderly women. Rational prevention. Evidence base

Eleonora A. Markova, ORCID: 0000-0002-9491-9303, markova.eleonora@mail.ru

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

Svetlana A. Khlynova, ORCID: 0000-0003-1554-3633, doc-khlinova@mail.ru

Marina V. Burdenko, ORCID: 0000-0002-0304-4901, bmv-0306@rambler.ru

Albina Kh. Karanasheva, ORCID: 0000-0003-3410-2059, kar.albina@gmail.com

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

Abstract

Iron deficiency anemia is a frequent companion in postmenopausal women and those who have reached adulthood. Anemia in mild form in elderly women often occurs almost asymptotically. Over time, iron deficiency progresses: severe complications occur, the quality of life decreases significantly, and the prognosis for life becomes unfavorable. A cross-section of the literature data in recent years shows that iron, folate, vitamin B₁₂ deficiency, gastrointestinal diseases, pathologies in the processes of erythropoiesis and other somatic diseases come to the fore in terms of the etiological factors of anemia in elderly women. An important role in the development of anemia in older women is played by an irrational diet throughout life, which causes a lack of iron and folate in food. That is why therapy with a complex drug, which includes iron (II) fumarate in combination with folic acid is a rational choice in comparison with iron monotherapy for the prevention and treatment of anemia in elderly women. The administration of oral iron preparations for the correction of iron deficiency and for the purpose of selecting an effective pathogenetic therapy for anemia solves the problem of complications and improves the quality of life of older women. Iron (II) fumarate + folic acid – a tablet form of iron preparation in combination with folic acid for oral use, which has good tolerability, quickly replenishes iron reserves in the body of elderly patients, reducing mortality in this age group.

Keywords: iron (II) fumarate, iron deficiency anemia, iron deficiency, elderly and senile patients, postmenopausal anemia

For citation: Markova E.A., Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Burdenko M.V., Karanasheva A.Kh. Anemia in elderly women. Rational prevention. Evidence base. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):128–134. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-128-134.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема железодефицитной анемии у женщин старшего возраста не теряет своей актуальности ввиду высокой встречаемости данной патологии, частота которой варьируется от 5,4% в развитых странах до более чем 80% – в развивающихся [1, 2]. По данным ВОЗ [3], дефицит железа в той или иной степени выраженности имеет у 20% населения планеты. По последним данным ВОЗ распространенность анемии среди населения в целом во всем мире составляет 24,8%. По разным оценкам, анемия встречается у 40% пожилых женщин [4]. Данная проблема особенно актуальна для женщин в постменопаузальном периоде и преклонном возрасте. Дефицит железа у женщин немолодого возраста имеет широкую распространенность и, к сожалению, связан с несвоевременной диагностикой. Во многих случаях анемия у таких женщин диагностируется при профилактическом осмотре случайно на скринингах у гинеколога, терапевта, кардиолога и других узких специалистов [5]. Так случается потому, что анемия возникает и протекает без клинических проявлений на начальных этапах. Но тем не менее даже невыраженный дефицит железа у женщин в зрелом возрасте ассоциирован с повышенным риском осложнений, таких как нарушения иммунной функции, приводит к развитию и усугублению сердечно-сосудистых заболеваний, возникают риски летальности, ассоциированные с возможными сосудистыми катастрофами, можно диагностировать снижение минеральной плотности костной ткани и переломы [6].

В целом, давая определение железодефицитной анемии (ЖДА), ее можно охарактеризовать как полиэтиологичное заболевание, развитие которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента, отличающееся микроцитозом и гипохромной анемией [7].

У женщин старшей возрастной группы существует ряд предпосылок к скрытому дефициту и развитию ЖДА: угнетение репродуктивной функции, изменение нейрогормональных регуляторных механизмов, снижение общей двигательной активности, прием препаратов, влияющих на усвоение железа (препараты кальция, гормональные препараты), нарушения всасывания и кровопотери, связанные с возможной гинекологической патологией и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, синдром мальнутриции и др. [8]. Некоторые авторы основными причинами анемии пожилых называют дефицит железа, фолатов и витамина B12, нарушения эритропоэза, системные воспалительные заболевания и почечную недостаточность, связанную с возможными

нарушениями питания. Поэтому, безусловно, дефицит железа на фоне хронических сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек может легко обострить эти состояния [1, 2, 9].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У ВОЗРАСТНЫХ ЖЕНЩИН

Принимая во внимание физиологические особенности развития анемии у женщин гериатрического возраста, можно сказать очевидно, что происходит снижение функциональных резервов организма по причине развития возрастных изменений [10]. Старение организма ассоциировано со снижением регенеративной способности стволовых кроветворных клеток, повышением количества мутаций в стволовых кроветворных клетках, что приводит к нарушениям функции гемопоэтических клеток и повышению частоты развития анемии. Таким образом, биологическое старение сложно обмануть: в условиях дефицита эритропоэтина, развития недостаточности костного мозга айрон-статус женщин старшего возраста значительно меняется и частота дефицита железа с исходом в анемию повышается [11].

C.J. Gargallo-Puyuelo et al. [12] называют окислительный стресс, цитокиновый дисбаланс, повышенную вязкость крови, нарушение системного ответа на воспаление и инфекции физиологическими причинами анемии с развитием социальных последствий в дальнейшем – снижения качества и продолжительности жизни.

Говоря о патофизиологических аспектах развития анемии у женщин преклонного возраста, M. Auerbach и J. Spivak [13] отмечают, что в развитии анемии ключевым моментом являются гипоксия тканей и снижение транспорта кислорода. Обратимся к патофизиологии данного процесса [14]. В состав гемоглобина, который является основным транспортным белком кислорода, включено железо. Гемоглобин считается ключевым белком красных кровяных телец эритроцитов. С током крови эритроциты, содержащие молекулы гемоглобина, насыщенные кислородом, поступают к тканям, где кислород высвобождается от гемоглобина и затем осуществляются окислительные процессы. Другая функция эритроцитов – это забор углекислого газа и выделение его в легочных капиллярах. Вышеперечисленные биохимические процессы происходят содружественно.

По данным литературы [11, 15–17], в отношении возможных механизмов возникновения анемии авторы определяют несколько причин возникновения кислородного дефицита: нарушения биосинтеза гема, непосредственный дефицит железа, патология эритропоэза и гемо-

лиз, кровотечения называют фактором первостепенной важности в развитии анемии именно у пожилых женщин по ряду вышеперечисленных причин. Возрастные изменения в различных органах и системах, в частности органические изменения с атипией клеток и развитием онкологических процессов, приводят к частым анемиям [18]. И даже несмотря на то что у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, заканчиваются регулярные ежемесячные менструальные кровотечения, от анемии они страдают чаще, чем представители мужского пола. Некоторые авторы упоминают о том, что ЖДА может не иметь очевидной причины даже у половины женщин старшей возрастной группы [19].

Алиментарный фактор упоминается часто в этиологии развития анемии. Около 2/3 всех алиментарных анемий связаны с дефицитом железа. Другие случаи, порядка 40%, ассоциированы с недостатком витамина В12 и/или фолатов [20]. Алиментарная ЖДА связана с развитием хронической кровопотери по причине патологии желудочно-кишечного тракта [2, 11, 21]. Помимо этого, анализ ряда клинических исследований показал, что наличие ЖДА у пациенток в преклонном возрасте коррелировано с банальным недоеданием.

Другое звено патогенеза анемии – это работа эритропоэтина [22] и его роль в развитии ЖДА. У пожилых, в сравнении с лицами в возрасте до 60 лет, секреция этого фактора роста эритроцитов снижена. Поэтому терапия препаратами эритропоэтинов часто применяется в лечении хронической анемии [23].

Как мы видим, существует совокупность смежных механизмов патогенеза развития дефицита железа и анемии у возрастных пациенток.

ДИАГНОСТИКА СКРЫТОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У НЕМОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

Диагностика ЖДА основывается на клинических и гематологических признаках. Клинически анемия у возрастных женщин имеет схожий набор симптоматики, что и ЖДА у женщин в репродуктивном и перименопаузальном периодах. Заострять внимание на конкретных клинических симптомах не представляет научного интереса и не имеет какой-либо научной новизны.

Любой врач-клиницист должен знать, что при подозрении на наличие у пациентки анемии в комплекс стандартной лабораторной диагностики будут включены: определение уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитарные индексы, тщательное исследование мазка периферической крови; определение уровня сывороточного железа, ферритина и ряд других показателей [5, 24, 25].

По данным лабораторной диагностики, критериями анемий считают снижение уровня гемоглобина у женщин менее 120 г/л. При оценке периферической крови определяется также уменьшение цветового показателя менее 0,85, среднего объема эритроцита менее 80 фл, что указывает на гипохромию и наличие микроцитов [17, 21]. Также венозную кровь исследуют на уровень сывороточного

железа, который при наличии ЖДА составляет менее 8,5–10 мкмоль/л в сочетании со снижением насыщения трансферрина железом менее 15–20%. Гораздо информативнее считается уменьшение содержания сывороточного железа и компенсаторного увеличения синтеза транспортного белка трансферрина (при норме 2,50–3,80 г/л) в комбинации с увеличением значений общей железосвязывающей способности (при норме 45–85 мкмоль/л), которая характеризует обеднение сыворотки крови железом. Но при этом необходимо обязательно исследовать концентрацию ферритина. Данный лабораторный показатель является чувствительным и специфичным признаком истинного дефицита железа в организме. На фоне ЖДА он составляет менее 15–20 мкг/л [11].

Из этого следует, что для врача-клинициста в оценке анемии преимущественно и оптимально необходимо анализировать такие лабораторные показатели, как ферритин и общую железосвязывающую способность в сыворотке крови. Важно, что назначение и исследование этих показателей требуется проводить до начала антианемической терапии.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Терапия ЖДА пациенток, достигших зрелого возраста, в первую очередь должна быть направлена на устранение влияния основной причины, приведшей к дефициту железа, и быстрым его восполнением в организме. Возвращаясь к этиологическим факторам и органическим причинам, вызывающим снижение уровня железа в сыворотке крови и падение гемоглобина в сочетании с другими показателями анемии, необходимо провести лечение имеющихся хронических патологий, таких как энтериты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, провести оперативное лечение опухолей кишечника при их диагностике, а также важно направить пациентку на консультацию к гинекологу, который может выявить миому матки и патологии эндометрия, а также определить показания для удаления миомы матки и как можно скорее начать фармакотерапию препаратами железа.

Очевидно, что анемия является сложным патофизиологическим процессом, и, принимая во внимание различные патогенетические механизмы развития железодефицитных состояний, важно понимать, что ЖДА развивается вследствие гипоксии – нехватки кислорода тканям [26]. Железо обязательно требуется для синтеза гема, который входит в состав гемоглобина, переносящего молекулы кислорода. Кроме этого, в биохимических процессах фигурируют фолаты, витамины В12, А, кофакторы (производные витаминов В6, РР и В5, цинк), медь и марганец, являющиеся кофакторами некоторых белков, участвующих в гомеостазе железа [17, 27, 28]. Также процессы гемопоэза и гемолиза регулируются эритропоэтином [22].

Таким образом, в силу накопленных знаний в отношении этиологических факторов анемии молодых женщин и опыта в терапии железодефицитных состояний персонализированную терапию анемии можно назвать в

наибольшей степени высокоэффективной и она является актуальным направлением в лечении анемических состояний женщин солидного возраста [29, 30].

КОМПЛЕКС ЖЕЛЕЗА (II) ФУМАРАТА В СОЧЕТАНИИ С ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ: КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОК ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В настоящее время на фармакологическом рынке РФ существует большое разнообразие ферропрепаратов. Врачу-клиницисту всегда сложно выбрать тот или иной препарат, который будет оптимальным для назначения у конкретной пациентки. Пероральные формы ферропрепаратов – первая линия терапии при ЖДА [31–33].

С целью профилактики потери железа и терапии ЖДА у возрастных пациенток препаратом выбора может быть таблетированная форма препарата железа Ферретаб комп., являющийся комплексом железа (II) fumarата в сочетании с фолиевой кислотой (Ферретаб комп., Австрия). Данная лекарственная форма производится в форме капсул с ретардированным действием. Препарат содержит 152,1 мг железа (II) fumarата (50 мг элементарного железа) и 500 мг фолиевой кислоты¹.

Таблетированный комплекс железа (II) fumarата в сочетании с фолиевой кислотой имеет ряд достоинств и превосходит по некоторым показателям другие ферропрепараты. Важный фактор: от валентности железа зависит фармакокинетика препарата. В желудочно-кишечном тракте всасываются только двухвалентные ионы железа, при этом трехвалентные приходится восстанавливать до двухвалентных, и только после этого транспортные белки внедряют железо в эпителиальные клетки кишечника. Ферретаб комп. содержит соли двухвалентного железа, хорошо усваивается в кишечнике за счет растворения в желудке, тем самым имеет высокую биодоступность по сравнению с препаратами трехвалентного железа [5, 32, 33].

При назначении препарата железа, безусловно, имеет значение не только его клиническая эффективность, важна комплаентность пациентки, поэтому вкус препарата имеет важное значение. Ферретаб комп. не имеет характерного железного привкуса, капсула препарата содержит микрогранулы с ретардированными свойствами, что существенно, т. к. абсорбция ионов железа происходит в тонком кишечнике в течение 4 ч, что уменьшает побочные действия препарата (неблагоприятное влияние на желудочно-кишечный тракт: чувство наполнения и неприятные ощущения в желудке, тошнота, рвота, запоры), которые чрезвычайно редки [34]. Тем самым такая немаловажная особенность препарата, как его ретардированная форма с замедленным высвобождением, значительно снижает частоту возникновения побочных эффектов. Следовательно, препарат прекрасно переносится пациентками, клиницисты наблюдают хорошую

комплаентность и, соответственно, достигается высокая эффективность лечения.

Удобная дозировка препарата дает возможность назначать персонализированные схемы терапии, исходя из уровней сывороточного железа, ферритина, гемоглобина, что важно для уязвимых пациенток в зрелом возрасте. С профилактической целью Ферретаб комп. рекомендовано назначать по 1–2 капсуле в сутки, для терапии ЖДА дозировка будет выше – 2–3 капсулы в сутки, принимая во внимание степень развития анемии. Препарат назначают в форме курсового лечения длительностью до двух месяцев и до достижения целевых уровней биохимических маркеров анемии у пожилых, далее рекомендовано продлить курс лечения: назначается поддерживающая профилактическая доза – 1 капсула в сутки. Длительность приема препарата индивидуальная и составляет в среднем от двух до трех месяцев².

Таким образом, данный препарат на основе солей железа (II) fumarата обладает хорошей биодоступностью и является препаратом для стартовой терапии ЖДА у женщин старшего возраста, учитывая, что он прекрасно переносится и пациентки редко отмечают какие-либо побочные эффекты. Именно поэтому двухвалентный ферропрепарат комплекса железа (II) fumarата в сочетании с фолиевой кислотой (Ферретаб комп.) рекомендован для устранения дефицита железа, лечения латентного дефицита железа и ЖДА у женщин в постменопаузе.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ И СТАДИИ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

При выявлении латентного дефицита железа у возрастных пациенток рекомендуется назначение препарата Ферретаб комп. (1 капсула в сутки, 50 мг элементарного железа) для предупреждения развития ЖДА и ассоциированных состояний. Назначение препарата Ферретаб комп. – железа (II) fumarата в дозе 152,1 мг и фолиевой кислоты 500 мкг, как было описано выше, женщинам с латентным железодефицитом не сопровождается нежелательными побочными явлениями и достаточно хорошо переносится. Включение фолиевой кислоты 500 мкг в состав Ферретаб комп. способствует усилению гемопоэза, утилизации и всасыванию железа, что необходимо в комплексном лечении железодефицитных состояний.

При выявлении ЖДА легкой степени дозу Ферретаб комп. необходимо увеличить до 100 мг элементарного железа в сутки; после нормализации уровня гемоглобина для восстановления депо железа терапию Ферретаб комп. необходимо продолжать в течение 2–3 мес. в поддерживающей дозе (1 капсула – 50 мг элементарного железа в сутки). Высокая терапевтическая эффективность препарата Ферретаб комп. и его хорошая переносимость при отсутствии нежелательных явлений позволяют реко-

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ферретаб комп. Режим доступа: <https://yandex.ru/health/pills/product/ferretab-komp-891>. Instructions for use of the drug for medical use Ferretab comp. Available at: <https://yandex.ru/health/pills/product/ferretab-komp-891>.

² Там же

мендовать его как препарат выбора для профилактики анемии, лечения латентного дефицита железа и ЖДА.

Следовательно, после назначения ферропрепарата необходим контроль эффективности проводимой терапии: при пероральном приеме препаратов железа наибольший эффект от лечения ожидается в первый месяц после начала терапии, что позволяет решить вопрос о дальнейшей тактике лечения [35]. Терапия считается эффективной, если прирост гемоглобина составляет 10 г/л и выше в первый месяц лечения. При достижении клинического эффекта, т. е. коррекции анемии, пероральную ферротерапию следует продолжать в течение 2–3 мес. для восполнения депо железа [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика дефицита железа и анемии у пациентов почтенного возраста является приоритетной задачей в гериатрии. Существует мнение, что анемия – неизбежный исход в преклонном возрасте, учитывая уязвимость и старческую немощ женщин [37]. Хотя, если обратиться

к научным публикациям и систематическим обзорам по данной теме, анемии необходимо классифицировать как заболевание, и, следовательно, такая патология требует терапии, и следствием процесса старения в организме анемию назвать никак нельзя.

Из этого можно заключить, что комплекс мер, включающий здоровый образ жизни, правильное и рациональное питание, умеренную физическую активность в пожилом возрасте, отказ от алкоголя и курения, проведение профилактических мер по недопущению патологий желудочно-кишечного тракта и органов малого таза, будет способствовать тому, что развитие дефицита железа и анемии в преклонном возрасте станет минимальным. Назначение препаратов железа, в частности Ферретаб комп. – железа (II) фумарат в комплексе с фолиевой кислотой, в существенной мере будет способствовать улучшению качества жизни женщин старшего возраста и улучшать исходы геронтологических программ. 

Поступила / Received 02.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2021

Принята в печать / Accepted 19.03.2021

Список литературы

- Helsen T., Joosten E. Iron deficiency in the elderly. *Tijdschr Gerontol Geriatr.* 2016;47(3):109–116. (In Dutch) doi: 10.1007/s12439-016-0171-7.
- Manckoundia P., Konaté A., Hacqui A., Nuss V., Mihai A.M., Vovelle J. et al. Iron in the general population and specificities in older adults: metabolism, causes and consequences of decrease or overload, and biological assessment. *Clin Interv Aging.* 2020;15:1927–1938. doi: 10.2147/CIA.S269379.
- World Health Organization. *Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers.* Geneva: World Health Organization; 2001. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.
- Mirza F.G., Abdul-Kadir R., Breymann C., Fraser I.S., Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(9):727–736. doi: 10.1080/17474086.2018.1502081.
- Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016;91(1):67–74. doi: 10.1002/ajh.24201.
- Gozzelino R., Arosio P. Iron homeostasis in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):130. doi: 10.3390/ijms17010130.
- DeLoughery T.G. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):319–332. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.004.
- Wawer A.A., Jennings A., Fairweather-Tait S.J. Iron status in the elderly: A review of recent evidence. *Mech Ageing Dev.* 2018;175:55–73. doi: 10.1016/j.mad.2018.07.003.
- Manckoundia P., Barben J., Asgassou S., Putot A., Konaté A. Iron deficiency in adults: to understand what biological evaluation should be carried out. *Rev Med Liege.* 2020;75(12):791–796. (In French). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331703/>.
- Randi M.R., Bertozzi I., Santarossa C., Cosi E., Lucente F., Bogoni G. et al. Prevalence and causes of anemia in hospitalized patients: impact on diseases outcome. *J Clin Med.* 2020;9(4):950. doi: 10.3390/jcm9040950.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе желездефицитной анемии. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика.* 2010;3(1):30–37. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5757/>.
- Gargallo-Puyuelo C.J., Alfambra E., Garcia-Erce J.A., Gomollon F. Iron Treatment may be difficult in inflammatory diseases: inflammatory bowel disease as a paradigm. *Nutrients.* 2018;10(12):1959. doi: 10.3390/nu10121959.
- Auerbach M., Spivak J. Treatment of iron deficiency in the elderly: a new paradigm. *Clin Geriatr Med.* 2019;35(3):307–317. doi: 10.1016/j.cger.2019.03.003.
- Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T., Torimoto Y., Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol.* 2008;88(1):7–15. doi: 10.1007/s12185-008-0120-5.
- Romano A.D., Paglia A., Bellanti F., Villani R., Sangineto M., Vendemiale G., Serviddio G. Molecular aspects and treatment of iron deficiency in the elderly. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3821. doi: 10.3390/ijms21113821.
- Akpınar H., Çetiner M., Keshav S., Örmeci N., Törüner M. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease and gastrointestinal bleeding: iron deficiency anemia working group consensus report. *Türk J Gastroenterol.* 2017;28(2):81–87. doi: 10.5152/tjg.2017.17593.
- Janier J.B., Park J.J., Callahan R.C. Anemia in older adults. *Am Fam Physician.* 2018;98(7):437–442. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252420/>.
- Chueh H.W., Jung H.L., Shim Y.J., Choi H.S., Han J.Y. High anemia prevalence in Korean older adults, an advent healthcare problem: 2007–2016 KNHANES. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):509. doi: 10.1186/s12877-020-01918-9.
- Stauder R., Bach V., Schruckmayr G., Sam I., Kemmler G., Stauder R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1187. doi: 10.2147/CIA.S61125.
- Cuskelly G.J., Mooney K.M., Young I.S. Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(4):548–558. doi: 10.1017/S0029665107005873.
- Halawi R., Moukhaider H., Taher A. Anemia in the elderly: a consequence of aging? *Expert Rev Hematol.* 2017;10(4):327–335. doi: 10.1080/17474086.2017.1285695.
- Hahn D., Esezobor C.I., Elserafy N., Webster A.C., Hodson E.M. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD011690. doi: 10.1002/14651858.CD011690.pub2.
- Provenzano R., Besarab A., Wright S., Dua S., Zeig S., Nguyen P. et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-Week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):912–924. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.020.
- 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.
- De Franceschi L., Iolascon A., Taher A., Cappellini M.D. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2017;42:16–23. doi: 10.1016/j.ejim.2017.04.018.
- Gómez Ramírez S., Remacha Sevilla Á.F., Muñoz Gómez M. Anaemia in the elderly. *Med Clin (Barc).* 2017;149(11):496–503. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.025.
- Righetti M. Folate metabolism dysfunction. *G Ital Nefrol.* 2008;25(1):32–41. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18264916/>.

28. Allen L.H. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2S):S20–34. doi: 10.1177/156482650802925105.
 29. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging.* 2016;11:319–326. doi: 10.2147/CIA.S90727.
 30. Torshin I.Yu. *Sensing the Change: From Molecular Genetics to Personalized Medicine (Bioinformatics in the Post-genomic Era)*. New York: Nova Science; 2009. 366 p.
 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. Байжанова К.Т., Темиркулова Ш.А., Садырханова Г.Ж. Сравнительная оценка эффективности пероральных препаратов железа при железодефицитной анемии. *Евразийский Союз ученых.* 2015;(3):46–48. Режим доступа: <https://euroasia-science.ru/medicinskie-nauki/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti/>.
 33. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World Journal.* 2012;2012:846824. doi: 10.1100/2012/846824.
 34. Okam M.M., Koch T.A., Tran M.H. Iron supplementation, response in iron-deficiency anemia: analysis of five trials. *Am J Med.* 2017;130(8):991.e1–991.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.03.045.
 35. Хашукоева А.З., Агаева М.И., Дугиева М.З., Сухова Т.Н., Абдурахманова Л.И. Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у больных с гинекологической патологией. *Лечащий врач.* 2017;(12): 23–27. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/12/15436863>.
 36. Румянцев А.Г., Масчан А.А. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии.* М.; 2014. 16 с. Режим доступа: <https://nodgo.org/sites/default/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20железодефицитной%20анемии.pdf>.
 37. Гриншпун Л.Д., Пивник А.В. (ред.). *Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах.* Т. 2. М.: Медиум; 2012. 728 с.
-
- ## References
1. Helsen T., Joosten E. Iron deficiency in the elderly. *Tijdschr Gerontol Geriatr.* 2016;47(3):109–116. (In Dutch) doi: 10.1007/s12439-016-0171-7.
 2. Manckoundia P., Konaté A., Hacqui A., Nuss V., Mihai A.M., Vovelle J. et al. Iron in the general population and specificities in older adults: metabolism, causes and consequences of decrease or overload, and biological assessment. *Clin Interv Aging.* 2020;15:1927–1938. doi: 10.2147/CIA.S269379.
 3. World Health Organization. *Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers.* Geneva: World Health Organization; 2001. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.
 4. Mirza F.G., Abdul-Kadir R., Breymann C., Fraser I.S., Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(9):727–736. doi: 10.1080/17474086.2018.1502081.
 5. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016;91(1):67–74. doi: 10.1002/ajh.24201.
 6. Gozzelino R., Arosio P. Iron homeostasis in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):130. doi: 10.3390/ijms17010130.
 7. DeLoughery T.G. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):319–332. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.004.
 8. Wawer A.A., Jennings A., Fairweather-Tait S.J. Iron status in the elderly: A review of recent evidence. *Mech Ageing Dev.* 2018;175:55–73. doi: 10.1016/j.mad.2018.07.003.
 9. Manckoundia P., Barben J., Asgassou S., Putot A., Konaté A. Iron deficiency in adults: to understand what biological evaluation should be carried out. *Rev Med Liege.* 2020;75(12):791–796. (In French). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331703/>.
 10. Randi M.R., Bertozzi I., Santarossa C., Cosi E., Lucente F., Bogoni G. et al. Prevalence and causes of anemia in hospitalized patients: impact on diseases outcome. *J Clin Med.* 2020;9(4):950. doi: 10.3390/jcm9040950.
 11. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Khadzhdiz A.K. Analysis of the molecular mechanisms of the effects of iron (II), copper, manganese against iron deficiency anemia pathogenesis. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoeconomika = Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics.* 2010;3(1): 30–37. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5757/>.
 12. Gargallo-Puyuelo C.J., Alfambra E., Garcia-Erce J.A., Gomollon F. Iron Treatment may be difficult in inflammatory diseases: inflammatory bowel disease as a paradigm. *Nutrients.* 2018;10(12):1959. doi: 10.3390/nu10121959.
 13. Auerbach M., Spivak J. Treatment of iron deficiency in the elderly: a new paradigm. *Clin Geriatr Med.* 2019;35(3):307–317. doi: 10.1016/j.cger.2019.03.003.
 14. Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T., Torimoto Y., Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol.* 2008;88(1):7–15. doi: 10.1007/s12185-008-0120-5.
 15. Romano A.D., Paglia A., Bellanti F., Villani R., Sangineto M., Vendemiale G., Serviddio G. Molecular aspects and treatment of iron deficiency in the elderly. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3821. doi: 10.3390/ijms21113821.
 16. Akpinar H., Çetiner M., Keshav S., Örmeci N., Törün M. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease and gastrointestinal bleeding: iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(2):81–87. doi: 10.5152/tjg.2017.17593.
 17. Lanier J.B., Park J.J., Callahan R.C. Anemia in older adults. *Am Fam Physician.* 2018;98(7):437–442. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252420/>.
 18. Chueh H.W., Jung H.L., Shim Y.J., Choi H.S., Han J.Y. High anemia prevalence in Korean older adults, an advent healthcare problem: 2007–2016 KNHANES. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):509. doi: 10.1186/s12877-020-01918-9.
 19. Stauder R., Bach V., Schruckmayr G., Sam I., Kemmler G., Stauder R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1187. doi: 10.2147/CIA.S61125.
 20. Cuskelly G.J., Mooney K.M., Young I.S. Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(4):548–558. doi: 10.1017/S0029665107005873.
 21. Halawi R., Moukhadder H., Taher A. Anemia in the elderly: a consequence of aging? *Expert Rev Hematol.* 2017;10(4):327–335. doi: 10.1080/17474086.2017.1285695.
 22. Hahn D., Esezobor C.I., Elserafy N., Webster A.C., Hodson E.M. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD011690. doi: 10.1002/14651858.CD011690.pub2.
 23. Provenzano R., Besarab A., Wright S., Dua S., Zeig S., Nguyen P. et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-Week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):912–924. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.020.
 24. 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.
 25. De Franceschi L., Iolascon A., Taher A., Cappellini M.D. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2017;42:16–23. doi: 10.1016/j.ejim.2017.04.018.
 26. Gómez Ramírez S., Remacha Sevilla Á.F., Muñoz Gómez M. Anaemia in the elderly. *Med Clin (Barc).* 2017;149(11):496–503. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.025.
 27. Righetti M. Folate metabolism dysfunction. *G Ital Nefrol.* 2008;25(1): 32–41. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18264916/>.
 28. Allen L.H. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2S):S20–34. doi: 10.1177/156482650802925105.
 29. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging.* 2016;11:319–326. doi: 10.2147/CIA.S90727.
 30. Torshin I.Yu. *Sensing the Change: From Molecular Genetics to Personalized Medicine (Bioinformatics in the Post-genomic Era)*. New York: Nova Science; 2009. 366 p.
 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. Bayzhanova K.T., Temirkulova Sh.A., Sadyrkanova G.Zh. Comparative evaluation of efficacy of oral iron supplements in iron deficiency anemia. *Evraziyskiy Soyuz uchenykh = Eurasian Union of Scientists.* 2015;(3):46–48. (In Russ.) Available at: <https://euroasia-science.ru/medicinskie-nauki/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti/>.
 33. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World Journal.* 2012;2012:846824. doi: 10.1100/2012/846824.

34. Okam M.M., Koch T.A., Tran M.H. Iron supplementation, response in iron-DEFICIENCY anemia: analysis of five trials. *Am J Med.* 2017;130(8):991. e1–991.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.03.045.
35. Khachukoeva A.Z., Agaeva M.I., Dugieva M.Z., Sukhova T.N., Abdurakhmanova L.I. Modern approaches to treatment of iron-deficiency anemia in patients with gynecological pathology. *Lechaschi Vrach Journal.* 2017;(12):23–27. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/12/15436863>.
36. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. *Federal clinical recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficient anemia.* Moscow; 2014. 16 p. (In Russ.) Available at: <https://nodgo.org/sites/default/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20железодефицитной%20анемии.pdf>.
37. Grinshpun L.D., Pivnik A.V. (eds.) *Geriatric hematology. Diseases of the blood system in older age groups.* Moscow: Medium; 2012. Vol. 2, 728 p. (In Russ.).

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Маркова Э.А., Хашукоева А.З.

Написание текста – Маркова Э.А., Хашукоева А.З.

Редактирование – Хашукоева А.З.

Сбор и обработка материала – Хлынова С.А., Бурденко М.В., Каранашева А.Х.

Contribution of authors

Concept of the article – Eleonora A. Markova, Asiyat Z. Khashukoeva

Text development – Eleonora A. Markova, Asiyat Z. Khashukoeva

Editorial revision – Asiyat Z. Khashukoeva

Data collection and analysis – Svetlana A. Khlynova, Marina V. Burdenko, Albina Kh. Karanasheva

Информация об авторах:

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; markova.eleonora@mail.ru

Хашукоева Асият Зульчифовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; azk05@mail.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; doc-khlynova@mail.ru

Бурденко Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, заместитель декана, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; bmv-0306@rambler.ru

Каранашева Альбина Хасанбиевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; kar.albina@gmail.com

Information about the authors:

Eleonora A. Markova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; markova.eleonora@mail.ru

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; azk05@mail.ru

Svetlana A. Khlynova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; doc-khlynova@mail.ru

Marina V. Burdenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Obstetrics and Gynaecology, Vice-Dean, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; bmv-0306@rambler.ru

Albina Kh. Karanasheva, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; kar.albina@gmail.com

Альтернативы гормональной терапии менопаузального синдрома

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

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

Резюме

Золотым стандартом лечения женщин с менопаузальным синдромом (МС) является гормональная терапия, которая, однако, не во всех случаях может быть приемлемой, что определяет необходимость выбора других методов.

Эффективной альтернативой в лечении МС являются тканеселективные модуляторы эстрогенных рецепторов и фитоэстрогены, которые способствуют редукции как ранних (вегетативно-сосудистых и психоэмоциональных), так и средневременных и поздних (остеопороза) нарушений, в отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и серотонина/норадреналина, оказывающих влияние лишь на вегетативно-сосудистые и психоэмоциональные симптомы, и бисфосфонатов, предотвращающих потерю минеральной плотности костей. Изофлавоны красного клевера в дозе 40 мг при приеме в течение 3 мес. приводят к редукции приливов у 47–85% пациенток, бессонницы – у 53%, тревоги и депрессии – у 76–81%, а также оказывают положительное действие на эндокринно-метаболические нарушения и минеральную плотность костей при продолжительном приеме. Показана безопасность их использования в течение 3 лет. Для облегчения симптомов МС могут быть также полезны контроль стресса на основе когнитивно-поведенческой терапии (положительное действие на психологические симптомы, стресс и депрессию) и клинический гипноз (снижение симптомов на 50%). Добавки с витаминами С, D, К и кальцием могут быть рекомендованы для поддержания здоровья костей, антиоксиданты (витамины С и Е) – для усиления эффектов фармакотерапии. Не получено доказательств пользы при вазомоторных симптомах от йоги, дыхательных упражнений, релаксации, растительных и гомеопатических средств, пищевых добавок.

Накопленные к настоящему времени сведения об эффективности и безопасности фитоэстрогенов (экстракт красного клевера) позволяют рекомендовать их в качестве альтернативы менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для лечения расстройств, ассоциированных с инволютивными изменениями женской репродуктивной системы в период пери- и постменопаузы.

Ключевые слова: менопауза, менопаузальный синдром, негормональные средства, фитоэстрогены, изофлавоны, гинестеин

Для цитирования: Дикке Г.Б. Альтернативы гормональной терапии менопаузального синдрома. *Медицинский совет.* 2021;(3):136–143. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-136-143.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Alternatives to hormone therapy for management of climacteric syndrome

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

Inozemtsev Academy of Medical Education; 22m, Moscow Ave., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The "gold" standard of treatment for women with menopausal syndrome (MS) is hormonal therapy, which, however, may not be acceptable in all cases, which determines the need to choose other methods.

Effective alternatives to the treatment of MS are tissue-selective modulators of estrogen receptors and phytoestrogens, which contribute to the reduction of both early (vegetative-vascular and psycho-emotional) and mid-term and late disorders (osteoporosis), in contrast to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin / norepinephrine, which affect only the vegetative-vascular and psychoemotional symptoms and bisphosphonates, which prevent the loss of bone mineral density. Isoflavones of red clover at a dose of 40 mg when taken for 3 months lead to a reduction in hot flashes in 47–85% of patients, insomnia in 53%, anxiety and depression in 76–81%, and also has a positive effect on endocrine-metabolic disorders and bone mineral density with prolonged use. Their use has been shown to be safe for 3 years. Controlling stress through cognitive behavioral therapy (positive effects on psychological symptoms, stress and depression) and clinical hypnosis (reducing symptoms by 50%) may be helpful in relieving MS symptoms. Supplements with vitamins C, D, K and calcium can be recommended to maintain healthy bones, antioxidants (vitamins C and E) – to enhance the effects of pharmacotherapy. There is no evidence of benefits for vasomotor symptoms of yoga, breathing exercises, relaxation, herbal and homeopathic remedies, nutritional supplements.

The information accumulated to date on the efficacy and safety of phytoestrogens (red clover extract) makes it possible to recommend them as an alternative to MHT for the treatment of disorders associated with involutive changes in the female reproductive system during the peri- and postmenopausal period.

Keywords: menopause, menopausal syndrome, non-hormonal agents, phytoestrogens, isoflavones, ginseng

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные клинические проявления периода пери- и постменопаузы, наступающие вследствие снижения эстроген-продуцирующей функции яичников и инволютивных изменений в организме женщин, описанные в зарубежных и отечественных клинических руководствах, как известно, делятся на три категории: ранние – вегетативно-сосудистые (приливы) и психоэмоциональные (нарушения сна/бессонница, лабильность настроения/депрессия, расстройства когнитивной функции), средневременные (генитоуринарный менопаузальный синдром) и поздние (эндокринно-метаболические нарушения и остеопороз) [1–3]. Для их лечения успешно используются препараты менопаузальной гормональной терапии (МГТ), содержащие натуральные эстрогены [1].

Однако МГТ не во всех ситуациях может быть приемлема, и отношение к ней потенциальных потребителей неоднозначно. Так, представляются интересными результаты двух исследований с общим числом участниц 5 764 (возраст 45–65 лет), выполненных в странах Западной Европы, которые показали, что 62% женщин не рассматривают для себя МГТ как вариант лечения, только 13% используют МГТ в период перименопаузы (ранняя/поздняя фаза), 64% из них прекращают прием МГТ, а 46% вообще не обращаются за медицинской помощью. Оказалось, что 77% женщин предпочитают использовать альтернативные методы лечения, прежде чем принимать МГТ [4, 5]. Кроме того, в исследовании G.D. Constantine et al. [5] продемонстрировано, что количество женщин, достигших удовлетворенности методом МГТ, составило 54,4% и не-МГТ – 46,4% ($p = 0,32$), при этом облегчение симптомов отметили 62,4 и 45,6% ($p = 0,03$) соответственно.

Таким образом, при неприемлемости МГТ (предпочтение альтернативных методов или отказ пациентки из-за беспокойства по поводу безопасности и побочных эффектов), а также в ситуациях, ограничивающих применение МГТ (наличие противопоказаний), недостаточной ее эффективности или необходимости купирования одного конкретного симптома представляются важными иные, кроме применения МГТ, пути воздействия на механизмы возникновения менопаузальных симптомов и способов достижения их редукции [6]. Кроме того, текущая ситуация с пандемией COVID-19 ограничивает возможность получения женщинами консультации врача по вопросам менопаузального синдрома (МС) и МГТ, на что обращает внимание Британское общество менопаузы¹.

АЛЬТЕРНАТИВЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время альтернативы МГТ классифицируют следующим образом [7]:

- изменение образа жизни (снижение веса, физические упражнения);
- нетрадиционная медицина – ряд методов лечения, таких как точечный массаж, акупунктура и гомеопатия;
- негормональное лечение – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и серотонина/норадреналина, габапентин, бисфосфонаты, селективные модуляторы рецепторов эстрогена;
- фитотерапия – использование растений или растительных экстрактов;
- фитоэстрогены – биологически активные вещества, обладающие эстрогеноподобным действием;
- дополнительная терапия – вмешательства, которые обычно используются наряду с МГТ.

Изменение образа жизни и нетрадиционная медицина

По мнению специалистов Североамериканского общества по менопаузе, адекватная диета и физическая активность имеют положительные долгосрочные эффекты, но только в отношении сохранения минеральной плотности костей [8]. Могут быть полезны для облегчения симптомов МС контроль стресса на основе когнитивно-поведенческой терапии (влияния на приливы не отмечено, однако имеется положительное действие на психоэмоциональные симптомы, стресс и депрессию) [9] и клинический гипноз (снижение менопаузальных симптомов на 50%) [10]. Не рекомендуются в качестве лечения МС йога, дыхательные упражнения, релаксация, пищевые добавки и хиропрактические вмешательства [8].

Негормональное лечение

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМЭР), такие как ралоксифен, базедоксифен и оспемифен, обладают способностью воспроизводить действие эстрогена на организм, не стимулируя рост эндометрия и не повышая риск рака, так как взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами (ЭР) как агонисты или антагонисты в зависимости от ткани-мишени. СМЭР имеют тот же результат, что и гормональная терапия в предотвращении потери костной массы и повышении уровня полезных липопротеинов, но не связаны со снижением симптомов МС, особенно приливов. Чтобы найти новый подход к ведению менопаузы, СМЭР были объединены с эстрогенами, создав таким образом тканеселективные модуляторы ЭР (тиболол) для достижения благо-

¹ British Menopause Society. *British Menopause Society further update on HRT supply shortages* (30 April 2020). Available at: https://thebms.org.uk/2020/05/british-menopause-society-further-update-on-hrt-supply-shortages-30-april-2020/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=british-menopause-society-further-update-on-hrt-supply-shortages-30-april-2020.

приятного клинического профиля на основе селективной активности компонентов. Тиболон эффективно нивелирует классические менопаузальные расстройства, очевидно, влияет на настроение и когнитивные функции, минеральную плотность костей и качество жизни, как и МГТ [11].

Изучение эффективности и безопасности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС – пароксетин и флуоксетин) и серотонина/норадреналина (венлафаксин) на основе нескольких метаанализов свидетельствует о снижении частоты и тяжести вазомоторных симптомов на 10–64% (диапазон обусловлен качеством исследований и выбранным препаратом), а также снижают депрессию, тревожность и улучшают сон [12]. Но только один препарат, пароксетин, одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для этих целей [8]. Побочные эффекты, включающие тошноту, запор и сухость во рту, обычно не бывают серьезными и часто исчезают в течение первой недели. Отмечается, что для оценки рисков, пользы и дозы указанных лекарственных средств необходимы дополнительные плацебо-контролируемые исследования. Женщины с раком молочной железы в анамнезе, принимающие тамоксифен, должны избегать СИОЗС [12].

Центральный альфа-2-агонист клонидин и противоэпилептический препарат габапентин уменьшают приливы, но лишь незначительно эффективнее, чем плацебо и значительно неэффективнее, чем МГТ. Побочные эффекты (гипотензия, сонливость и головокружение) ограничивают их приемлемость [12].

Среди немногих негормональных препаратов, устраняющих различные формы вегетативных расстройств, привлекает внимание транквилизатор бензодиазепинового ряда – тофизопам, который оказывает влияние на основной неспецифический тормозной медиатор – гамма-аминомасляную кислоту, что и обуславливает широкий спектр влияний как на эмоциональную сферу (уменьшение тревоги, страха, напряжения), так и на вегетативные функции организма (вегетостабилизирующий эффект), при этом не вызывает сонливости. Частота приливов уже в течение 2 нед. приема препарата уменьшилась в 2 раза, лабильность настроения и нарушение сна – в 3 раза, отмечено значительное уменьшение не только частоты (с 53 до 13%), но и выраженности тревожно-депрессивного синдрома [13].

Азотсодержащие бисфосфонаты являются сильнодействующими ингибиторами резорбции остеокластов костей и первым выбором лекарств, которые продемонстрировали свою способность снижать риск переломов костей. Метаанализ 2019 г. показал снижение риска перелома позвонков после 10 лет терапии алендронатом по сравнению с применением в течение 5 лет (ОШ = 0,45; 95% ДИ: 0,24–0,85) и при 6-летнем лечении золедроновой кислотой по сравнению с 3-летней продолжительностью терапии (ОШ = 0,51; 95% ДИ: 0,26–0,95). Авторы также отметили, что при нормальной минеральной плотности костей после 3–5 лет лечения его можно прекра-

тить (ОШ = 1,13; 95% ДИ: 0,75–1,70 по сравнению с более длительным приемом), тогда как при низкой может быть полезно продолжение лечения [14].

Фитотерапия

Не получено доказательств пользы при вазомоторных симптомах таких растительных средств, как льняное семя, женьшень, масло примулы вечерней, экстракт пыльцы, ревеня сибирский [7]. Наиболее изучен черный кохощ (*Cimicifuga racemosa*), однако в систематическом обзоре 16 РКИ (n = 2 027) не было найдено достаточных доказательств в поддержку его использования для редукции симптомов МС [15]. Комбинированные препараты (черный кохощ и зверобой) устраняют симптомы МС, но эффект их вариабелен [7]. Тройное слепое рандомизированное клиническое исследование продемонстрировало, что через два месяца после начала приема валерианы (капс. 530 мг перорально 2 р/день) средняя частота и выраженность приливов значительно снизились (p = 0,033) [16].

Имеются трудности при определении потенциала побочных эффектов и взаимодействия лекарств с травами. В настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности, чтобы рекомендовать использование лекарственных растений [8, 11, 15].

Фитоэстрогены

К средствам растительного происхождения относят фитоэстрогены (ФЭ) – нестероидные соединения, обладающие эстрогеноподобным действием [17]. ФЭ были впервые обнаружены в 1926 г., а в 1992 г. описана связь между потреблением соевых продуктов (бобовых), богатых ФЭ, и снижением частоты приливов у женщин Восточной и Юго-Восточной Азии, где их потребление составляет около 20–50 мг/день, в то время как в Соединенных Штатах – 0,15–3, а в Европе – 0,49–0,66 [17]. В соевых бобах ФЭ содержатся в количестве 1,5 мг на 1 г сухого веса, однако позднее они были обнаружены в больших количествах в красном клевере (10–25 мг на 1 г сухого веса) [18].

Изофлавоны – наиболее изученная на сегодняшний день группа ФЭ, которые по своей структуре схожи с 17β-эстрадиолом и связываются с альфа- и бета-рецепторами эстрогенов с различной степенью специфического сродства [17]. Так, к альфа-ЭР, расположенным в матке, яичниках и молочных железах, ФЭ обладают низкой аффинностью (у генистеина она составляет 4%), и поэтому стимулирующее действие ФЭ на эти органы не сопровождается пролиферативной активностью. Кроме того, ФЭ ингибируют синтез и активность некоторых ферментов, участвующих в метаболизме эстрогена, в результате чего изменяются его биологические эффекты [19]. Наоборот, к бета-ЭР, которые в большом количестве расположены в гипоталамусе и лимбико-ретикулярном комплексе, ФЭ имеют большее сродство (87%), за счет чего их основное действие направлено на сосуды и нервную систему, так как они повышают уровни β-эндорфина и нейротензина и оказывают нормализующее действие на синтез и обмен серотонина, дофамина, норадреналина [19].

ФЭ также оказывают биологическое действие, не связываясь с ЭР, – активируют серотонинергические рецепторы и рецепторы инсулиноподобного фактора роста, связывают свободные радикалы, влияют на тирозинкиназы и действуют как внутриклеточный регулятор клеточного цикла и апоптоза. Эта способность ФЭ играет антиоксидантную, антипролиферативную, антимутагенную и ангиопротекторную роль и может улучшать здоровье и способствовать долголетию [20–22].

Защитное действие ФЭ на эстрогензависимые органы связано с еще одной особенностью их действия: они оказывают эстрогенподобное или слабое антиэстрогенное действие в зависимости от насыщенности организма эстрогенами, т. е. оказывают стимулирующее действие на ЭР при дефиците эндогенных гормонов либо конкурентно связываются с ЭР, блокируя более мощное влияние эстрадиола при его избытке [18].

Однако эффективность добавок ФЭ в отношении симптомов МС ранее подвергалась сомнению вследствие неоднозначных результатов исследований прошлых лет, на что обращали внимание эксперты Кокрановского сообщества в 2013 г., подчеркивая, что ряд факторов (состав, дозы, продолжительность приема), влияющих на ответ пациентов, не учитывался, а сами исследования были недостаточно мощными и не лишены систематических ошибок [23].

Систематический обзор 2015 г. (11 РКИ) показал, что изофлавоны экстракта красного клевера (ЭКК) способствуют уменьшению частоты и интенсивности приливов на 47–85% против оставшихся стабильными базовых показателей в группах плацебо. Сравнение ЭКК с препаратами МГТ продемонстрировало эффективность у 57 и 92% пациенток соответственно ($p = 0,01$). Уменьшение ночной потливости наблюдалось с 96 до 30% в группе, принимавших ЭКК, против с 96 до 92% – плацебо ($p < 0,05$) [21]. В одном из исследований частота этого симптома снизилась еще больше – на 73% [24].

Систематический обзор 2018 г., объединивший исследования 2013–2017 гг. (25 статей, в т. ч. 7 метаанализов, 14 рандомизированных, 2 когортных и 2 перекрестных исследования), позволил сделать окончательный вывод: фитоэстрогены, содержащие изофлавоны в дозе 30–50 мг, могут использоваться для купирования симптомов МС и улучшения качества жизни женщин в перименопаузальном периоде [25].

В дальнейшем в систематическом обзоре более поздних исследований, опубликованном в 2019 г., было показано, что из известных ФЭ наибольший эффект оказывают дайдзеин и генистеин [24]. Биохимические и фармакологические исследования доказали, что эффект комбинации изофлавонов ЭКК – биоканина А, формонетина, дайдзеина и генистеина (содержатся в капсулах феминала) – совпадает с действием эстрогена на женский организм в большей степени, чем комбинации изофлавонов сои (содержит дайдзеин, генистеин и глицитеин).

Кроме того, было обнаружено, что гликозиды изофлавонов, содержащиеся в БАД, вызывают слабый эстрогенный ответ клеток, а их биологически активные метаболиты – агликоны изофлавонов – существенно повышают

эффективность средств, их содержащих [17]. Адекватная доза агликонов генистеина, а именно не менее 30 мг/сут, т. е. вдвое превышающая пороговый уровень воздействия на ЭР, в комбинации с другими изофлавонами имеет важное значение для обеспечения желаемого эффекта [26].

Оценка эффективности средств, содержащих изофлавоны, для купирования приливов на основании 13 исследований с участием более 1 700 женщин выявила статистически значимую связь ($p = 0,01$) между их исходной частотой и эффективностью лечения. У пациенток с частотой приливов в пять эпизодов в день эффект составил 46% с дальнейшим повышением эффективности примерно на 5% для каждого дополнительного эпизода прилива в день, что было выше, чем в группе плацебо [27].

О том, является ли вмешательство с использованием изофлавонов эффективным для облегчения вазомоторных симптомов, можно судить уже через 1–1,5 мес. лечения [27], максимальный эффект достигается через 3 мес., который стабилизируется на протяжении следующих 12 мес. при продолжении приема [28]. В течение месяца после прекращения лечения достигнутый эффект сохраняется [27].

Российскими учеными также изучалось клиническое действие комплекса ФЭ ЭКК в составе БАД феминала, содержащего 40 мг изофлавонов, у женщин с наличием менопаузальных симптомов средней степени тяжести в пери- и ранней постменопаузе (до 3 лет). Установлено, что уровни гонадотропных гормонов и эстрадиола (E_2) в крови значимо не изменялись – напротив, у женщин, не принимавших феминал, концентрация E_2 снижалась ($p = 0,007$) [29]. Как указывалось ранее, патогенетической составляющей действия ЭКК является влияние на уровни серотонина и дофамина в плазме крови, которые к 3-му месяцу повышались с $116,8 \pm 43,5$ до $136,0 \pm 71,8$ нг/мл ($p = 0,04$) и с $0,063 \pm 0,02$ до $0,088 \pm 0,03$ нг/мл ($p = 0,002$) соответственно и оставались на достигнутом уровне к 12-му месяцу, в отличие от контроля, где эти изменения не были статистически значимыми [29].

Лечебное действие изофлавонов было показано также и в отношении других симптомов. Так, в одном РКИ отмечено значительное повышение эффективности сна, подтвержденное результатами полисомнографии: число женщин с умеренной или интенсивной бессонницей снизилось с 89,5 до 36,9%, тогда как в группе плацебо – с 94,7 и 63,2% соответственно [30].

Потребление средства с ЭКК в течение 3 мес. было связано со снижением тревожности на 76% и депрессии на 78,3% по шкале HADS и на 80,6% по шкале депрессии Zung против плацебо – на 21,7% [31]. В исследовании И.Ю. Ильиной и др. у пациенток с типичными проявлениями МС, применявших капсулы феминала, степень депрессии составила $15,1 \pm 6,0$ баллов до лечения и $3,2 \pm 3,4$ балла – после лечения против $16,7 \pm 5,2$ и $21,3 \pm 5,5$ баллов соответственно среди не получавших лечения. Степень тревожности снизилась с $14,1 \pm 13,8$ до $4,9 \pm 7,9$ против $16,5 \pm 14,5$ и $20,1 \pm 11,9$ баллов соответственно [32].

M. Lirovas et al. изучали влияние 40 мг изофлавонов на сексуальную функцию женщин по сравнению с плацебо. Было показано увеличение либидо на 18% против 5% соответственно (по шкале 0–100) через 3 мес. Индекс женской сексуальной функции (по опроснику FSFI) увеличился через 12 мес. с 18,8 до 22,5 баллов против снижения с 22,8 до 19,3 баллов соответственно ($p < 0,05$ для обеих групп). На мочевые симптомы, такие как недержание мочи и дизурия, изофлавоны влияния не оказали. Общая удовлетворенность женщин лечением составила 87,3% против 29,8% соответственно ($p < 0,05$) [31].

Имеются данные о пользе ФЭ при явлениях уrogenитальной атрофии: применение 40 мг ЭКК внутрь в течение 8 нед. привело к увеличению индекса созревания эпителия влагалища (снижение количества парабазальных и увеличение поверхностных клеток), на что обращают внимание эксперты Международного общества по менопаузе [33].

Аналогичный режим приема продемонстрировал значительное улучшение по сравнению с исходными значениями средней оценки качества жизни, а также вазомоторного, психосоциального и физического доменов по опроснику Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire [34].

В 2018 г. в метаанализе были представлены результаты исследований о положительном влиянии ЭКК при приеме в течение 3 мес. на обменно-эндокринные функции организма у женщин в постменопаузе [35]. Уровень триглицеридов снижался на 9–10% (средневзвешенная разница 10,2 мг/дл), показано увеличение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 21% (средневзвешенная разница 1,6 мг/дл) и снижение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина у женщин с избыточным весом (на 12,3 мг/дл и 10,6 мг/дл соответственно). Не выявлено существенного влияния ЭКК на резистентность к инсулину и массу тела даже при употреблении в более высоких дозах (80 мг) в течение года [36].

Результаты метаанализа демонстрируют, что потребление ФЭ (40 мг ЭКК) в течение 12 мес. приводит к ослаблению потери минеральной плотности костной ткани до 5%, и этот благоприятный эффект наблюдался даже в низких дозах и по крайней мере в течение 3 нед. приема ФЭ [37].

Важным представляется метаанализ побочных эффектов, выполненный на основании 174 РКИ при сравнении результатов лечения с использованием ФЭ, плацебо или без лечения. Статистически значимыми оказались отличия только в частоте желудочно-кишечных расстройств (отношение шансов (ОШ) 1,28; 95% ДИ: 1,1–1,5; $p = 0,003$). Со стороны органов репродуктивной, нервной систем и опорно-двигательного аппарата, а также неспецифические побочные эффекты статистически значимо не различались между группами. Общая частота побочных эффектов составила 36,7 и 38% соответственно (ОШ = 1,01; 95% ДИ: 0,95–1,08; $p = 0,2$) [38].

Получены также данные о долговременной безопасности использования ФЭ на примере 54 мг/сут генистеина в течение 3 лет в двойном слепом РКИ с участием 389 жен-

щин в постменопаузе. Не было отмечено влияния на маммографическую плотность молочной железы, наблюдалось снижение толщины эндометрия (с 2,3 до 1,9 мм соответственно, $p < 0,001$), а также отсутствовали существенные изменения в параметрах общей безопасности (показателей гемоглобина, гемостаза крови, белкового обмена, ферментов печени и поджелудочной железы). Не было пациенток, которые прекратили бы терапию из-за побочных эффектов [39].

Показаны механизмы, свидетельствующие о том, что раннее воздействие генистеина может влиять даже на профилактику рака различных локализаций, в т. ч. молочной железы [40].

Таким образом, на сегодняшний день рекомендуется принимать 40 мг/сут изофлавонов красного клевера (капсулы феминала) от 3–6 до 12 месяцев. Показаниями к применению являются менопаузальные проявления у женщин, находящихся в периоде до и во время менопаузы. Возможна длительная терапия до 2–3 лет при длительном течении ранних, средневременных и/или высоком риске поздневременных нарушений. В отличие от препаратов МГТ допустимо применение ФЭ у женщин с раком молочной железы в анамнезе.

Дополнительная терапия

В краткосрочных исследованиях не получено доказательств пользы при вазомоторных симптомах витаминов E, B₆, B₁₂, омега-3, магния, гомеопатических средств² [41].

Добавки с витаминами C, D, K и кальцием могут быть рекомендованы для поддержания здоровья костей. Более низкие концентрации фолиевой кислоты, витаминов B₁₂ и B₆ связаны с низкой минеральной плотностью костей, учащением заболеваний сосудистой системы, нарушениями работы мозга, в связи с чем рекомендована оценка их содержания у женщин в период менопаузы [42].

Окислительный стресс является неотъемлемой частью процесса старения и результатом чрезмерного производства свободных радикалов, таких как активные формы кислорода (АФК), которые подавляют механизмы антиоксидантной защиты организма, и связан с повышенным риском остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также с большей частотой вазомоторных симптомов. Употребление продуктов, богатых антиоксидантами, а также витаминов C и E может быть полезным для усиления положительных эффектов фармакотерапии для пациентов в постменопаузе [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени сведения об эффективности и безопасности негормональных средств лечения МС свидетельствуют о комплексном действии тканеселективных модуляторов эстрогенных рецепторов и ФЭ как на ранние, так и на средневремен-

² Australasian Menopause Society. *Complementary and Herbal Therapies for Hot Flashes*. Available at: <https://www.menopause.org.au/hp/information-sheets/734-complementary-and-herbal-therapies-for-hot-flashes>.

ные и поздние нарушения, в отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и серотонина/норадреналина, оказывающих влияние лишь на вегетативно-сосудистые и психоэмоциональные симптомы, и бисфосфонатов, предотвращающих потерю минеральной плотности костей. Фитоэстрогены, в частности препараты на основе экстракта красного клевера,

позволяют рекомендовать их в качестве альтернативы МГТ для лечения расстройств, ассоциированных с инволютивными изменениями женской репродуктивной системы в период пери- и постменопаузы.



Поступила / Received 02.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.03.2021
Принята в печать / Accepted 16.03.2021

Список литературы

- Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497–515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юреньева С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 45 с. Режим доступа: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshiny.pdf.
- Marlatt K.L., Beyl R.A., Redman L.M. A Qualitative Assessment of Health Behaviors and Experiences during Menopause: A Cross-Sectional, Observational Study. *Maturitas.* 2018;116:36–42. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.07.014.
- Constantine G.D., Graham S., Clerinx C., Bernick B.A., Krassan S., Mirkin S., Currie H. Behaviours and Attitudes Influencing Treatment Decisions for Menopausal Symptoms in Five European Countries. *Post Reprod Health.* 2016;22(3):112–122. doi: 10.1177/2053369116632439.
- Fait T. Menopause Hormone Therapy: Latest Developments and Clinical Practice. *Drugs Context.* 2019;8:212551. doi: 10.7573/dic.212551.
- Kutlesic R.M., Popovic J., Stefanovic M., Vukomanovic P., Lukic B., Lilic G. Alternatives of Menopausal Hormone Therapy. *Med Pregl.* 2016;69(5–6): 177–182. doi: 10.2298/mpns1606177k.
- Nonhormonal Management of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms: 2015 Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(11):1155–1172; quiz 1173–1174. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
- Ayers B., Smith M., Hellier J., Mann E., Hunter M.S. Effectiveness of Group and Self-Help Cognitive Behavior Therapy in Reducing Problematic Menopausal Hot Flashes and Night Sweats (MENOS 2): A Randomized Controlled Trial. *Menopause.* 2012;19(7):749–759. doi: 10.1097/gme.0b013e31823fe835.
- Johnson A., Roberts L., Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med.* 2019;24:2515690X19829380. doi: 10.1177/2515690X19829380.
- Gambacciani M. Selective Estrogen Modulators in Menopause. *Minerva Ginecol.* 2013;65(6):621–630. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-obstetrics-gynecology/article.php?cod=R09Y2013N06A0621>.
- Magraith K., Stuckey B. Making Choices at Menopause. *Aust J Gen Pract.* 2019;48(7):457–462. doi: 10.31128/AGP-02-19-4851.
- Дикке Г.Б. Менопаузальный синдром: симптомы и механизм их возникновения – ключ к пониманию альтернатив патогенетического лечения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;(1):57–64. https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Menopauzalnyy_sindrom_simptomy_i_mehanizm_ih_vozniknoveniya_klyuch_k_ponimaniyu_alyternativ_patogeneticheskogo_lecheniya/
- Nayak S., Greenspan S.L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Bisphosphonate Drug Holidays on Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture Risk. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):705–720. doi: 10.1007/s00198-018-4791-3.
- Leach M.J., Moore V. Black Cohosh (*Cimicifuga* spp.) for Menopausal Symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9):CD007244. doi: 10.1002/14651858.CD007244.pub2.
- Jenabi E., Shobeiri F., Hazavehei S.M.M., Roshanaei G. The Effect of Valerian on the Severity and Frequency of Hot Flashes: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial. *Women Health.* 2018;58(3):297–304. doi: 10.1080/03630242.2017.1296058.
- Nikolić I.L., Savić-Gajić I.M., Tačić A.D., Savić I.M. Classification and Biological Activity of Phytoestrogens: A Review. *Adv Tech.* 2017;6(2): 96–106. doi: <http://doi.org/10.5937/savteh1702096n>.
- Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules.* 2019;24(6):1076. doi: 10.3390/molecules24061076.
- Кузнецова И.В. Эффективность и безопасность генистеина в лечении вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе (обзор исследований). *Гинекология.* 2013;15(3):4–9. Режим доступа: <https://medi.ru/info/6772/>.
- Yoon G.A., Park S. Antioxidant Action of Soy Isoflavones on Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities in Exercised Rats. *Nutr Res Pract.* 2014;8(6):618–124. doi: 10.4162/nrp.2014.8.6.618.
- Rietjens I.M.C.M., Louisse J., Beekmann K. The Potential Health Effects of Dietary Phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1263–1280. doi: 10.1111/bph.13622.
- Rietjens I.M., Sotoca A.M., Vervoort J., Louisse J. Mechanisms Underlying the Dualistic Mode of Action of Major Soy Isoflavones in Relation to Cell Proliferation and Cancer Risks. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(1):100–113. doi: 10.1002/mnfr.201200439.
- Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H., Eden J., Brown J. Phytoestrogens for Menopausal Vasomotor Symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001395. doi: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
- Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. Efficacy of Phytoestrogens for Menopausal Symptoms: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Climacteric.* 2015;18(2):260–269. doi: 10.3109/13697137.2014.966241.
- Keshavarz Z., Golezar S., Hajifoghah M., Alizadeh S. The Effect of Phytoestrogens on Menopause Symptoms: A Systematic Review. *J Isfahan Med Sch.* 2018;36(477):446–459. doi: 10.22122/jims.v36i477.9503.
- Col N.F., Guthrie J.R., Politi M., Dennerstein L. Duration of Vasomotor Symptoms in Middle-Aged Women: A Longitudinal Study. *Menopause.* 2009;16(3):453–457. doi: 10.1097/gme.0b013e31818d414e.
- Teekachunhatean S., Mattawanon N., Khunamornpong S. Short-Term Isoflavone Intervention in the Treatment of Severe Vasomotor Symptoms after Surgical Menopause: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:962740. doi: 10.1155/2015/962740.
- Geller S.E., Shulman L.P., van Breemen R.B., Banuvar S., Zhou Y., Epstein G. et al. Safety and Efficacy of Black Cohosh and Red Clover for the Management of Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Menopause.* 2009;16(6):1156–1166. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ace49b.
- Балан В.Е., Рафаэлян И.В., Левкович Е.А., Орлова С.А., Григорьева Д.В. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;13(5):58–62. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/5/031726-61222013513>.
- Hachul H., Brandão L.C., D'Almeida V., Bittencourt L.R., Baracat E.C., Tufik S. Isoflavones Decrease Insomnia in Postmenopausal Women. *Menopause.* 2011;18(2):178–184. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ecf9b9.
- Lipovac M., Chedraui P., Gruenhut C., Gocan A., Stammer M., Imhof M. Improvement of Postmenopausal Depressive and Anxiety Symptoms after Treatment with Isoflavones Derived from Red Clover Extracts. *Maturitas.* 2010;65(3):258–261. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.10.014.
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. Альтернативные методы лечения климактерического синдрома. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;(1):8–12. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyternativnye_metody_lecheniya_klimaktericheskogo_sindroma/.
- 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.
- Ehsanpour S., Salehi K., Zolfaghari B., Bakhtiari S. The Effects of Red Clover on Quality of Life in Post-Menopausal Women. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2012;17(1):34–40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590693/>.
- Luis 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.
- Lee C.C., Bloem C.J., Kasa-Vubu J.Z., Liang L.J. Effect of Oral Phytoestrogen on Androgenicity and Insulin Sensitivity in Postmenopausal Women. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(4):315–319. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01532.x.

References

- Santoro N., Epperson C.N., Mathews S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497–515. doi: 10.1016/j.eccl.2015.05.001.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1168. doi: 10.1210/jc.2011.3362.
- Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. *Menopause and Climacteric State in Women: A Clinical Guidelines.* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 45 p. (In Russ.) Available at: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshhiny.pdf.
- Marlatt K.L., Beyl R.A., Redman L.M. A Qualitative Assessment of Health Behaviors and Experiences during Menopause: A Cross-Sectional, Observational Study. *Maturitas.* 2018;116:36–42. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.07.014.
- Constantine G.D., Graham S., Clerinx C., Bernick B.A., Krassan M., Mirkin S., Currie H. Behaviours and Attitudes Influencing Treatment Decisions for Menopausal Symptoms in Five European Countries. *Post Reprod Health.* 2016;22(3):112–122. doi: 10.1177/2053369116632439.
- Fait T. Menopause Hormone Therapy: Latest Developments and Clinical Practice. *Drugs Context.* 2019;8:212551. doi: 10.7573/dic.212551.
- Kutlesic R.M., Popovic J., Stefanovic M., Vukomanovic P., Lukic B., Lilic G. Alternatives of Menopausal Hormone Therapy. *Med Pregl.* 2016;69(5–6):177–182. doi: 10.2298/mpnrs1606177k.
- Nonhormonal Management of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms: 2015 Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(11):1155–1172; quiz 1173–1174. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
- Ayers B., Smith M., Hellier J., Mann E., Hunter M.S. Effectiveness of Group and Self-Help Cognitive Behavior Therapy in Reducing Problematic Menopausal Hot Flashes and Night Sweats (MENOS 2): A Randomized Controlled Trial. *Menopause.* 2012;19(7):749–759. doi: 10.1097/gme.0b013e31823fe835.
- Johnson A., Roberts L., Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med.* 2019;24:2515690X19829380. doi: 10.1177/2515690X19829380.
- Gambacciani M. Selective Estrogen Modulators in Menopause. *Minerva Ginecol.* 2013;65(6):621–630. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-obstetrics-gynecology/article.php?cod=R09Y2013N06A0621>.
- Magraith K., Stuckey B. Making Choices at Menopause. *Aust J Gen Pract.* 2019;48(7):457–462. doi: 10.31128/AJGP-02-19-4851.
- 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.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Menopauzalnyy_sindrom_symptomy_i_mehanizm_ih_vozniknoveniya_klyuch_k_ponimaniyu_alyativnativ_patogeneticheskogo_lecheniya/.
- Nayak S., Greenspan S.L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Bisphosphonate Drug Holidays on Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture Risk. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):705–720. doi: 10.1007/s00198-018-4791-3.
- Leach M.J., Moore V. Black Cohosh (*Cimicifuga* spp.) for Menopausal Symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9):CD007244. doi: 10.1002/14651858.CD007244.pub2.
- Jenabi E., Shobeiri F., Hazevehi S.M.M., Roshanaei G. The Effect of Valerian on the Severity and Frequency of Hot Flashes: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial. *Women Health.* 2018;58(3):297–304. doi: 10.1080/03630242.2017.1296058.
- Nikolic I.L., Savić-Gajić I.M., Tačić A.D., Savić I.M. Classification and Biological Activity of Phytoestrogens: A Review. *Adv Tech.* 2017;6(2):96–106. doi: <http://doi.org/10.5937/savteh1702096n>.
- Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules.* 2019;24(6):1076. doi: 10.3390/molecules24061076.
- Kuznetsova I.V. Efficacy and Safety of Genistein in the Treatment of Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women (Research Review). *Gynecology.* 2013;15(3):4–9. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/6772/>.
- Pabich M., Materska M. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients.* 2019;11(7):1660. doi: 10.3390/nu11071660.
- De Francis P., Colacurci N., Riemma G., Conte A., Pittana E., Guida M., Schiattarella A. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):544. doi: 10.3390/medicina55090544.
- Milart P., Woźniakowska E., Wrona W. Selected Vitamins and Quality of Life in Menopausal Women. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(4):175–179. doi: 10.5114/pm.2018.81742.
- Doshi S.B., Agarwal A. The Role of Oxidative Stress in Menopause. *J Midlife Health.* 2013 Jul;4(3):140–146. doi: 10.4103/0976-7800.118990.
- Yoon G.A., Park S. Antioxidant Action of Soy Isoflavones on Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities in Exercised Rats. *Nutr Res Pract.* 2014;8(6):618–124. doi: 10.4162/nrp.2014.8.6.618.
- Rietjens I.M.C.M., Louisse J., Beekmann K. The Potential Health Effects of Dietary Phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1263–1280. doi: 10.1111/bph.13622.
- Rietjens I.M., Sotoca A.M., Vervoort J., Louisse J. Mechanisms Underlying the Dualistic Mode of Action of Major Soy Isoflavones in Relation to Cell Proliferation and Cancer Risks. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(1):100–113. doi: 10.1002/mnfr.201200439.
- Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H., Eden J., Brown J. Phytoestrogens for Menopausal Vasomotor Symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001395. doi: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
- Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. Efficacy of Phytoestrogens for Menopausal Symptoms: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Climacteric.* 2015;18(2):260–269. doi: 10.3109/13697137.2014.966241.
- Keshavarz Z., Golezar S., Hajifoghaha M., Alizadeh S. The Effect of Phytoestrogens on Menopause Symptoms: A Systematic Review. *J Isfahan Med Sch.* 2018;36(477):446–459. doi: 10.22122/jims.v36i477.9503.
- Col N.F., Guthrie J.R., Politi M., Dennerstein L. Duration of Vasomotor Symptoms in Middle-Aged Women: A Longitudinal Study. *Menopause.* 2009;16(3):453–457. doi: 10.1097/gme.0b013e31818d414e.
- Teekachunhatean S., Mattawanon N., Khunamornpong S. Short-Term Isoflavone Intervention in the Treatment of Severe Vasomotor Symptoms after Surgical Menopause: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:962740. doi: 10.1155/2015/962740.
- Geller S.E., Shulman L.P., van Breemen R.B., Banuvar S., Zhou Y., Epstein G. et al. Safety and Efficacy of Black Cohosh and Red Clover for the Management of Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Menopause.* 2009;16(6):1156–1166. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ace49b.
- Balan V.E., Rafalian I.V., Levkovich E.A., Orlova S.A., Grigor'eva D.V. Specific Features of Long-Term Use of Phytoestrogens to Treat Patients with Climacteric Syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013;13(5):58–62. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/5/031726-61222013513>.
- Hachul H., Brandão L.C., D'Almeida V., Bittencourt L.R., Baracat E.C., Tufik S. Isoflavones Decrease Insomnia in Postmenopause. *Menopause.* 2011;18(2):178–184. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ecf9b9.
- Lipovac M., Chedraui P., Gruenhut C., Gocan A., Stammer M., Imhof M. Improvement of Postmenopausal Depressive and Anxiety Symptoms after Treatment with Isoflavones Derived from Red Clover Extracts. *Maturitas.* 2010;65(3):258–261. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.10.014.
- Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M. Alternative Methods of Treatment of Menopausal Syndrome. *RMZH. Mat' i ditya = RMJ. Mother and child.* 2018;(1):8–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Alyativnativnye_metody_lecheniya_klimaktericheskogo_sindroma/.
- 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.
- Ehsanpour S., Salehi K., Zolfaghari B., Bakhtiari S. The Effects of Red Clover on Quality of Life in Post-Menopausal Women. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2012;17(1):34–40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590693/>.
- Luis 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.
- Lee C.C., Bloem C.J., Kasa-Vubu J.Z., Liang L.J. Effect of Oral Phytoestrogen on Androgenicity and Insulin Sensitivity in Postmenopausal Women. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(4):315–319. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01532.x.

37. Salari Sharif P., Nikfar S., Abdollahi M. Prevention of Bone Resorption by Intake of Phytoestrogens in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Age (Dordt)*. 2011;33(3):421–431. doi: 10.1007/s11357-010-9180-6.
38. Tempfer C.B., Froese G., Heinze G., Bentz E.K., Hefler L.A., Huber J.C. Side Effects of Phytoestrogens: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Med*. 2009;122(10):939–946.e9. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.04.018.
39. Marini H., Bitto A., Altavilla D., Burnett B.P., Polito F., Di Stefano V. et al. Breast Safety and Efficacy of Genistein Aglycone for Postmenopausal Bone Loss: A Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4787–4796. doi: 10.1210/jc.2008-1087.
40. Pabich M., Materska M. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients*. 2019;11(7):1660. doi: 10.3390/nu11071660.
41. De Franciscis P., Colacurci N., Riemma G., Conte A., Pittana E., Guida M., Schiattarella A. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):544. doi: 10.3390/medicina55090544.
42. Milart P., Woźniakowska E., Wrona W. Selected Vitamins and Quality of Life in Menopausal Women. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(4):175–179. doi: 10.5114/pm.2018.81742.
43. Doshi S.B., Agarwal A. The Role of Oxidative Stress in Menopause. *J Midlife Health*. 2013 Jul;4(3):140–146. doi: 10.4103/0976-7800.118990.

Информация об авторе:

Дикке Галина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22м; galadikke@yandex.ru

Information about the author:

Galina B. Dikke, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, Inozemtsev Academy of Medical Education; 22m, Moscow Ave, St Petersburg, 190013, Russia; galadikke@yandex.ru

Современные аспекты комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса

В.Л. Тютюнник^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5830-5099, tioutiunnik@mail.ru

Н.Е. Кан¹, ORCID: 0000-0001-5087-5946, kan-med@mail.ru

Н.В. Тютюнник¹, tysia07@bk.ru

Е.Е. Солдатова¹, katerina.soldatova95@bk.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Перинатальный центр Европейского медицинского центра; 125040, Россия, Москва, ул. Правды, д. 15, стр. 1

Резюме

Частота генитального герпеса, регистрирующаяся в разных странах, значительно увеличилась за последние годы, что во многом связано с распространением бессимптомной или атипичной форм. Частые рецидивы герпетической инфекции характеризуются изменениями иммунологического статуса. Авторы представленной статьи проанализировали данные зарубежных и отечественных исследований, посвященных терапии заболевания, систематизировали сведения об особенностях противовирусных химиопрепаратов, применяемых в лечении генитального герпеса, выделили критерии эффективности и длительности супрессивной терапии и целесообразности ее комбинации с курсами иммуномодулирующих лекарственных средств. В статье обобщен собственный опыт авторов по лечению генитального герпеса у 50 пациенток, которые методом произвольной выборки были разделены на 2 группы: группу 1 (основную) составили 25 женщин, получавших противовирусную (ацикловир и его аналоги) и иммуномодулирующую терапию (аминодигидрофалазиндион натрия в суппозиториях), группу 2 (сравнения) – 25 пациенток, получавших только противовирусную терапию. Критериями включения пациенток являлись: наличие анамнеза, клинической картины генитального герпеса в периоде продромы или обострения, при этом не более 48 ч от момента появления высыпаний.

При оценке эффективности лечения отмечено, что в основной группе пациенток исчезновение везикул и образование корочек на фоне лечения аминодигидрофалазиндионом натрия отмечалось уже на 2–3-й день от начала лечения, в то время как в группе сравнения острая фаза местного воспаления купировалась лишь к 4–5-му дню. Полная реэпителизация в основной и группе сравнения наступила к 6–7-му дню лечения. При этом возбудитель ВПГ-2 в мазках методом ПЦР не выявлялся у 24 (96,0%) женщин основной группы и у 23 (88,0%) группы сравнения. В процессе лечения препаратом свежие высыпания ни у кого не наблюдались. Кроме того, отмечено увеличение длительности клинической ремиссии в основной группе до 3 мес. (в среднем до 55 дней).

Таким образом, включение в комплексную специфическую противовирусную терапию иммуномодулирующих препаратов способствует более быстрому достижению клинического эффекта, позволяет снизить частоту рецидивов и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: генитальный герпес, рецидив, комплексная терапия, иммуномодуляторы, аминодигидрофалазиндион натрия

Для цитирования: Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е. Современные аспекты комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса. *Медицинский совет*. 2021;(3):144-151. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-144-151.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Modern aspects of complex therapy for recurrent genital herpes

Victor L. Tyutyunnik^{1,2}, ORCID: 0000-0002-5830-5099, tioutiunnik@mail.ru

Natalia E. Kan¹, ORCID: 0000-0001-5087-5946, kan-med@mail.ru

Nataliya V. Tyutyunnik¹, tysia07@bk.ru

Ekaterina E. Soldatova¹, katerina.soldatova95@bk.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Perinatal Center European Medical Center; 15, Bldg. 1, Pravda St., Moscow, 125040, Russia

Abstract

Incidence of reported cases of genital herpes in different countries has increased dramatically during the last years, which is essentially caused by spread of asymptomatic or atypical types of herpes. Frequent relapses of herpes infection are characterized by changes in the immunological status. The authors of presented article analysed the findings of foreign and domestic studies on the treatment of the disease, systematized information about the features of antiviral chemotherapy drugs used in the treat-

ment of genital herpes, identified criteria for the efficacy and duration of suppressive therapy, and the feasibility of its combination with courses of immunomodulatory drugs. The article summarizes the authors' own experience in the treatment of genital herpes in 50 patients, who were randomly divided into 2 groups: (active treatment) group 1 consisted of 25 women who received antiviral (acyclovir and its analogues) and immunomodulatory therapy (aminodihydrophthalasindione sodium, suppositories), (comparison) group 2 consisted of 25 patients who received antiviral therapy only. The following were criteria for the inclusion of patients: genital herpes history, clinical presentation of genital herpes during the prodromal period or exacerbation, and no more than 48 hours after the rash occurred.

The results of evaluation of the treatment effectiveness showed that the vesicles disappeared and the crusts formed during aminodihydrophthalasindione sodium therapy in the active treatment group of patients as early as Day 2–3 after starting treatment, while the acute phase of local inflammation in the comparison group was reversed only by Day 4–5. Complete reepithelialization occurred in the active treatment and comparison groups by Day 6–7 of the treatment. At the same time, the PCR test did not detect HSV-2 in smears in 24 (96.0%) women in the active treatment group and in 23 (88.0%) women in the comparison group. No one had any fresh rashes in the course of treatment with the drug. In addition, the authors reported prolongation of clinical remission in the active treatment group up to 3 months (up to 55 days on average).

As can be seen from the above, the inclusion of immunomodulatory drugs in the combination specific antiviral therapy leads to faster achievement of the clinical effect, allows to reduce frequency of relapses and improves the patients' quality of life.

Keywords: genital herpes, recurrent, complex therapy, immunomodulators, aminodihydrophthalasindione sodium

For citation: Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Tyutyunnik N.V., Soldatova E.E. Modern aspects of complex therapy for recurrent genital herpes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):144–151. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-144-151.

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

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе вирусные инфекции репродуктивной системы связаны с определенными диагностическими и терапевтическими трудностями [1, 2]. Наиболее распространенным и часто встречающимся является генитальный герпес (ГГ) [3, 4]. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), данное заболевание относится к коду A60.0 «Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта».

Возбудителем герпетических заболеваний является вирус простого герпеса (ВПГ) – облигатный внутриклеточный паразит, принадлежащий к подсемейству α -вирусов в семействе герпес-вирусов. Идентифицировано два серотипа данного вируса: первый тип (ВПГ-1) поражает преимущественно кожу и слизистую оболочку губ, глаз, носа и др.; второй тип (ВПГ-2) является возбудителем ГГ. Развитие последнего возможно также и при возникновении смешанной инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2. Данный вирус обладает пантропизмом, т. е. способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы [5, 6].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ВПГ впервые был выделен в 1912 г. из жидкости герпетического пузырька у человека. Вирион имеет неправильную сферическую форму, состоит из четырех структурных компонентов: электронно-плотной сердцевины, икосаэдрального нуклеокапсида, электронно-плотной внутренней и внешней оболочек или мембран. В чувствительных клетках, инфицированных ВПГ, синтез вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) начинается через 3 ч после заражения. ВПГ проходит онтогенетический цикл развития в ядре и цитоплазме инфицированной клетки, при этом нуклеокапсид формируется в ядре,

а оболочка вириона – преимущественно в цитоплазме с участием мембранных элементов клетки. Процесс размножения вирусов включает следующие этапы: прилипание к клетке хозяина; раздевание и разрушение вириона; пенетрацию в клетку; продукцию вирусных потомков (синтез и сбор вирусных компонентов); освобождение новых вирионов, после чего путем рецепторного пиноцитоза вирус проникает в клетку хозяина [7, 8].

Попав в организм человека, вирус простого герпеса (ВПГ) сохраняется в нем на протяжении всей жизни, периодически вызывая рецидивы заболевания различной степени тяжести. Прослеживается определенная тенденция к фиксированности очагов высыпания, что объясняется поражением только нескольких ганглиев, которые иннервируют ограниченную зону кожи и слизистых [9, 10].

Входными воротами для ГГ служат слизистые оболочки половых органов и поврежденные кожные покровы. Первичное заражение сопровождается репликацией (размножением) вируса в месте инвазии с последующим его распространением либо по нервному стволу, либо гематогенным путем. Кроме того, возможен переход вируса герпеса в латентное состояние и в тканях центральной нервной системы, что подтверждается наличием вирусной ДНК в головном мозге [11, 12].

При гематогенном пути распространения инфекции вирусемия является обязательным этапом как первичного, так и рецидивирующего ГГ. Установлено, что ВПГ оседает в строме эритроцитов, он также обнаруживается в лейкоцитах, тромбоцитах и лимфоцитах. Следует особо подчеркнуть, что вирусемия у больных определяется как в период обострения инфекционного процесса, так и в стадии ремиссии. Вирус герпеса может находиться и в лимфатической системе, в свободном состоянии или связанным с лимфоцитами, при определенных условиях размножается в Т- и В-лимфоцитах. При персистенции инфекции данный вирус может длительно находиться в коже, слизистых и половых секретах [13, 14].

В настоящее время предложены две альтернативные гипотезы для объяснения персистенции вируса и возникновения рецидива заболевания: статическая и динамическая. Ряд авторов придерживаются статической теории, согласно которой вирус находится в клетках паравертебральных сенсорных ганглиев в интегрированном или свободном непродуктивном состоянии [5, 15]. Под влиянием «пускового» фактора вирус из ганглия центрально мигрирует по аксону периферического нерва и активно репродуцируется в эпителиальных клетках. Другие исследователи являются сторонниками динамической теории, которая предполагает, что репродукция и выделение из ганглия небольшого количества вируса происходит постоянно [16, 17]. Если количество размножающихся вирусных частиц превышает определенный порог, то они по периферическим нервам возвращаются из сакральных ганглиев к половым органам, где размножаются в эпидермисе, что и приводит к характерным рецидивам или бессимптомному выделению вируса.

Характерной особенностью герпес-вирусов является способность пожизненно персистировать в организме хозяина и вызывать рецидивы заболеваний на фоне иммунной дисфункции. В латентной фазе экспрессируется ограниченное количество вирусных генов, поддерживающих вирус в неактивном состоянии. Реактивация, т. е. переход от персистенции к активной репликации, наблюдается при нарушении динамического равновесия между иммунным гомеостазом и вирусами, что отражает срыв контролирующих механизмов хозяина [18, 19].

По клинко-морфологическим проявлениям ГГ подразделяется на:

- Первичный клинический эпизод ГГ (отсутствие в крови IgG АТ к ВПГ-1).
- Первичный клинический эпизод ГГ при существующей инфекции (первичный эпизод вторичной инфекции, наличие IgG-антител к ВПГ-1).
- Рецидивирующий ГГ.
- Атипичный ГГ.
- Бессимптомный ГГ [20].

Клинические проявления в случае первичного эпизода ГГ наиболее выражены, инкубационный период длится от 10 дней до 2–3 нед., в среднем от 3 до 14 дней. За 7 дней до появления типичных герпетических высыпаний и в течение 7 дней после заживления герпетического очага может быть источником заражения [9, 20].

По данным литературы, только 20% инфицированных ВПГ имеют диагностированный ГГ, 60% – атипичную форму и 20% – бессимптомную форму. Бессимптомная форма представляет наибольшую опасность, т. к. такие пациенты чаще всего становятся источниками инфицирования, а беременные – источником инфицирования ребенка [2, 8, 11, 19].

Типичная форма начинается с появления отечной эритемы, трансформирующейся в везикулы, переходящие в эрозии, самостоятельно эпителизирующиеся без образования рубцов. Высыпания чаще локализуются на слизистой влагалища, шейки матки, половых губах, преддверии влагалища, на коже промежности, вокруг ануса и на

ягодицах. Длительность высыпаний в среднем составляет 10–14 дней, но без лечения может удлиняться до месяца. Период вирусовыделения продолжается от 11 до 30 дней после заживления всех элементов [1, 12, 16].

Клиническими критериями диагностики атипичной формы являются: стойкие выделения из половых путей, упорная вульводиния, рецидивирующие фоновые заболевания шейки матки, тазовый ганглионеврит, кондиломы вульвы, при этом эрозивно-язвенных элементов на слизистых и коже у больных не выявляется.

Бессимптомная форма ГГ характеризуется реактивацией ВПГ без каких-либо симптомов заболевания. У 70% больных заражение происходит от бессимптомного полового партнера. Именно при бессимптомном вирусовыделении отмечается наибольший риск развития неонатального герпеса.

Лабораторными критериями диагностики является обнаружение ДНК ВПГ методом ПЦР в реальном времени в слизи цервикального канала или в очаге поражения на слизистой и коже (высокая чувствительность и специфичность > 90%).

ЛЕЧЕНИЕ

Имеются значительные методические и практические трудности в лечении рецидивирующего ГГ из-за пожизненного носительства и персистенции вируса в организме человека, которые не могут быть преодолены использованием современных противовирусных химиопрепаратов. Основными задачами противогерпетической терапии являются уменьшение клинических проявлений заболевания, улучшение качества жизни и предупреждение рецидивов и передачи инфекции половому партнеру или новорожденному [5]. Стратегия лечения больных рецидивирующим ГГ определяется частотой рецидивов и тяжестью клинических симптомов (на основании субъективной оценки больного), состоянием иммунной системы, психосоциальными последствиями инфекции, а также экономическими аспектами терапии [3, 5, 7]. При лечении больных, страдающих рецидивирующим ГГ, предпочтение следует отдавать противовирусной химиотерапии [1, 5, 9, 15, 18]. Целесообразно комбинировать химиопрепараты с иммуномодулирующими препаратами [3, 7]. Препаратами первой линии являются ациклические нуклеозиды – ацикловир и различные его аналоги (валацикловир, фамцикловир).

Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Применение ациклических нуклеозидов сокращает длительность эпизода и уменьшает выраженность симптомов [5, 9, 10, 14].

Схемы лечения (назначается один из нижеперечисленных препаратов):

Лечение первичного клинического эпизода генитального герпеса:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 7–10 дней;
- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7–10 дней;

- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7–10 дней;
- фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Лечение рецидива генитального герпеса:

- ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5 дней;
- ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней;
- ацикловир 800 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2 дней;
- валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- валацикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня;
- фамцикловир 125 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- фамцикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение 1 дня.

Супрессивная терапия:

- валацикловир 500 мг 1 раз в сутки перорально;
- фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки перорально;
- ацикловир 400 мг 2 раза в сутки перорально.

Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально. При достижении стойкого улучшения данное лечение может быть прекращено. Эффективность супрессивной терапии оценивают как минимум по двум рецидивам. В случае ухудшения течения заболевания в дальнейшем может быть принято решение о продолжении супрессивной терапии.

Значительная часть исследований, посвященных изучению супрессивной терапии герпеса, была проведена на пациентах с частотой обострений 6 и более в год. При этом состояние больных улучшалось при снижении количества обострений в течение года. При решении вопроса о назначении супрессивной терапии ключевым параметром является частота обострений и тяжесть клинических проявлений [5, 9, 16].

В последнее время появились данные о целесообразности коррекции возникающих иммунологических расстройств при помощи иммуномодуляторов – лекарственных средств, восстанавливающих функции иммунной системы, что способствует более быстрому клиническому выздоровлению и улучшению прогноза [20, 21]. Важными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются доказанная эффективность, безопасность, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов [22, 23]. Иммуномодулирующие препараты применяются для коррекции вторичных иммунодефицитов, которые проявляются в виде рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации. Наибольшее распространение имеют иммуномодуляторы, воздействующие на клеточное звено иммунитета, к ним относится лекарственный препарат аминоксигидрофалазиндион натрия (Галавит) – иммуномодулятор с противовоспалительным действием.

Особенности механизма действия препарата заключаются в избирательном воздействии на функционально-

метаболическую активность моноцитов/макрофагов. Кроме того, Галавит нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов. Препарат также обладает противовоспалительным действием, снижая тяжесть, выраженность и длительность воспалительного процесса, что способствует быстрому выздоровлению и восстановлению качества жизни.

При воспалительных заболеваниях препарат обратимо ингибирует избыточный синтез фактора некроза опухоли, IL-1 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода гиперактивированными макрофагами, а также выраженность интоксикации, что способствует восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям.

В настоящее время проведены различные исследования, посвященные изучению влияния препарата Галавит на иммунный статус и течение послеоперационного периода, его эффективность в лечении ряда патологий [21]. Показано, что препарат оказывает модулирующее действие на клеточный иммунитет, способствует нормализации относительного и абсолютного количества лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов (Т-хелперов/Т-супрессоров, NK-клеток), повышает фагоцитоз и подавляет провоспалительную активность моноцитов и макрофагов. Галавит доказал свою эффективность в лечении и профилактике различных инфекций бактериальной и вирусной этиологии. Для пациентов с хирургической патологией был показан благоприятный клинический эффект на течение послеоперационного периода: имело место ускоренное очищение и заживление ран, уменьшение локальных гнойных осложнений и системных воспалительных реакций, сокращение периода лихорадки и интоксикации, быстрое купирование болевого синдрома и нормализация состояния [24]. Использование Галавита в комплексной терапии острых и хронических гнойных заболеваний органов малого таза у гинекологических больных также показало его высокую эффективность и отсутствие побочных эффектов [7, 25, 26]. Галавит достоверно снижал повышенные, резистентные к комплексной противовоспалительной терапии уровни провоспалительных (IL-1, TNF- α , ИФН- γ) цитокинов у таких пациенток [26–28]. Вышеуказанные данные обосновывают патогенетическую целесообразность включения иммуномодулирующих препаратов в терапию воспалительных заболеваний органов малого таза.

Наиболее оптимально назначать Галавит одновременно с этиотропной терапией, т. е. одновременно с противовирусными препаратами. При приеме препарата стабилизируется гуморальный иммунитет, сокращается длительность клинических симптомов и сроков лечения, оказывая иммунокорригирующее действие на систему иммунитета у больных, страдающих хронической рецидивирующей герпетической инфекцией, увеличивая

содержание CD4+-лимфоцитов и NK-клеток, активирующей систему интерферона [29].

Для оценки эффективности схем лечения хронической рецидивирующей генитальной герпетической инфекции с применением иммуномодулятора нами было проведено исследование у 50 пациенток, которые методом произвольной выборки были разделены на 2 группы: группу 1 (основную) составили 25 женщин, получавших противовирусную (ацикловир и его аналоги) и иммуномодулирующую терапию (Галавит, в/м, 100 мг ежедневно, 5 инъекций, затем по 100 мг через день, курс 15 инъекций), группу 2 (сравнения) – 25 пациенток, получавших только противовирусную терапию. Критериями включения пациенток являлись: наличие анамнеза, клинической картины ГГ в периоде продромы или обострения, при этом не более 48 ч от момента появления высыпаний.

При изучении анамнеза выявлено, что в обеих группах средняя продолжительность заболевания (время с момента появления первого клинического эпизода) составила $3,2 \pm 0,4$ года, частота рецидивов – 6 и более раз в год.

У всех женщин были жалобы на пузырьковые или эрозивные высыпания в области гениталий, зуд и жжение. До лечения всем пациенткам для подтверждения инфекции проводилась ПЦР-диагностика и было выявлено наличие ВПГ-2 в 100% случаев.

Всем пациенткам проведено комплексное клинко-лабораторное обследование до приема препаратов, на 6-й день от начала приема и после окончания приема препаратов. Объективное обследование включало в себя наружный осмотр места поражения. Оценивалось состояние кожных покровов и слизистых: наличие пузырьков, язвочек, корочек, гиперемии. Выяснялись жалобы пациента (зуд, жжение, общее состояние, температура, миалгия). Степень выраженности местных симптомов оценивалась по следующей шкале: 0 – «боль и зуд отсутствуют»; 1 – «симптомы выражены слабо»; 2 – «симптомы выражены умеренно»; 3 – «симптомы выражены сильно».

Лабораторное обследование включало в себя: клинический и биохимический анализы крови, определение иммунного статуса (субпопуляции лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, HLA-DR в периферической крови, содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке, интерфероновый статус с определением уровня ИФН-α в сыворотке, его спонтанной и стимулированной продукции, определение спонтанной и стимулированной продукции ИФН-γ).

При оценке эффективности лечения отмечено, что в основной группе пациенток исчезновение везикул и образование корочек на фоне лечения Галавитом отмечалось уже на 2–3-й день от начала лечения, в то время как в группе сравнения острая фаза местного воспаления купировалась лишь к 4-му дню. Полная реэпителизация в основной группе и группе сравнения наступила к 6–7-му дню лечения. При этом возбудитель ВПГ-2 в мазках методом ПЦР не выявлялся у 24 (96,0%) женщин основной группы и у 23 (88,0%) – группы сравнения. В процессе лечения препаратом свежие высыпания ни у кого не наблюдались. Кроме того, отмечено увеличение дли-

тельности клинической ремиссии в основной группе до 3 мес. (в среднем до 55 дней), в группе сравнения она осталась практически без изменений – 30 дней.

При обследовании пациенток обеих групп были выявлены признаки специфического иммунодефицита, сформированного персистенцией вируса герпеса в организме. В иммунном статусе наиболее значимые изменения отмечены в показателях, играющих важную роль в противовирусной защите: содержании CD4+-лимфоцитов, NK-клеток, уровня выработки ИФН-α и -γ.

Исходно у женщин было снижено содержание CD4+-лимфоцитов и NK-клеток, отражающее способность вируса простого герпеса угнетать ответ Т-лимфоцитов и NK-клеток, воздействуя на систему главного комплекса гистосовместимости. Кроме того, отмечалось снижение уровней выработки ИФН-α и -γ. Снижение продукции ИФН-α, играющего важнейшую роль в осуществлении противовирусной защиты, может способствовать рецидивированию инфекции. Недостаточность продукции ИФН-γ отражает нарушение функциональной активности CD4+-клеток у больных с рецидивирующим ГГ, которая также вносит существенный вклад в формирование у больных иммунной дисфункции. В целом снижение реактивности клеточного звена и системы интерферона способствует хроническому, часто рецидивирующему течению герпес-вирусной инфекции.

При анализе влияния проводимой терапии (противовирусной и иммуномодулирующей) в основной группе отмечалось достоверное увеличение количества CD4+-лимфоцитов и NK-клеток до нормальных величин. Помимо снижения количества иммунокомпетентных клеток, при герпес-вирусной инфекции характерно также снижение их функциональной активности, что проявляется в снижении выработки цитокинов, и в частности интерферонов.

Также в основной группе наблюдался подъем уровней ИФН-α и -γ. Повышение выработки ИФН-α способствует подавлению репликации вируса, увеличивая экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса, вследствие чего повышается чувствительность вирусинфицированных клеток к цитотоксическому действию Т-лимфоцитов. Кроме того, под действием ИФН-α активируются NK-клетки, в результате чего усиливается синтез ИФН-γ, являющегося важнейшим фактором в дифференцировке Т-хелперов и развитии противовирусной защиты.

В целом после приема Галавита у пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией отмечалось некоторое восстановление содержания и функциональной активности клеток (Т-хелперов, NK-клеток), участвующих в подавлении репликации вируса, что отражается в увеличении длительности периода ремиссии. В группе сравнения таких изменений не наблюдалось; после проведения курса базисной терапии отмечалась тенденция в сторону повышения только уровня интерферонов. По данным общеклинических и лабораторных методов исследования, побочных эффектов и осложнений при проведении комплексной (противовирусной и иммуномодулирующей) терапии не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышеизложенное, применение Галавита в комплексной терапии рецидивирующего ГГ патогенетически оправданно, т. к. препарат восстанавливает угнетенное клеточное звено иммунитета, а в комбинации с химиопрепаратами приводит к элиминации возбудителя заболевания, что существенно улучшает результаты лечения.

Таким образом, сочетанное применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в комплексной

терапии пациентов с генитальной формой хронической рецидивирующей герпетической инфекции сокращает частоту и длительность рецидивов, способствует снижению частоты развития осложнений и более раннему выздоровлению благодаря купированию избыточной воспалительной реакции, нормализации активности иммунной системы и повышению эффективности основной терапии.



Поступила / Received 05.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2021

Принята в печать / Accepted 20.03.2021

Список литературы

1. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Прилепская В.Н., Баранова И.И. (ред.). *Гинекология. Фармакотерапия без ошибок*. М.: Е-нот; 2020. 544 с.
2. Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):e193–e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840.
3. Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р., Шахзадов В.В., Корсунская И.М. Особенности генитального герпеса у женщин. *Гинекология*. 2018;20(4):55–59. doi: 10.26442/2079-5696_2018.4.55-59.
4. Bhatta A.K., Keyal U., Liu Y., Gellen E. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(6):685–692. doi: 10.1111/ddg.13529.
5. Алимбалова Л.М., Баринский И.Ф., Шестакова И.В., Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. *Простой герпес (ПГ) у взрослых. Клинические рекомендации*. 2016. 55 с. Режим доступа: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012016-h4431439/>
6. De Clercq E. Selective anti-herpesvirus agents. *Antivir Chem Chemother.* 2013;23(3):93–101. doi: 10.3851/IMP2533.
7. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Патогенетические аспекты герпетической инфекции и ее влияние на течение беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016;(2):39–43. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-gerpeticheskoy-infektsii-i-ee-vliyaniye-na-techenie-beremennosti>.
8. Agymang E., Magaret A.S., Selke S., Johnston C., Corey L., Wald A. Herpes Simplex Virus Shedding Rate: Surrogate Outcome for Genital Herpes Recurrence Frequency and Lesion Rates, and Phase 2 Clinical Trials End Point for Evaluating Efficacy of Antivirals. *J Infect Dis.* 2018;218(11):1691–1699. doi: 10.1093/infdis/jiy372.
9. Рахматулина М.Р. Герпесвирусная инфекция: современные подходы к диагностике и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(11):216–220. doi: 10.18565/aig.2019.11.216-220.
10. Hassan S.T.S., Šudomová M., Masarčíková R. Herpes simplex virus infection: an overview of the problem, pharmacologic therapy and dietary measures. *Ceska Slov Farm.* 2017;66(3):95–102. (In Czech). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28914066/>.
11. Bernstein D.I., Bellamy A.R., Hook E.W. 3rd, Levin M.J., Wald A., Ewell M.G. et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis.* 2013;56(3):344–351. doi: 10.1093/cid/cis891.
12. Sun B., Wang Q., Pan D. Mechanisms of herpes simplex virus latency and reactivation. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;48(1):89–101. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102363/>.
13. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Овчинникова М.А. Эффективность профилактики гестационной и перинатальной патологии при часто рецидивирующем герпесе с применением циткиноподобного пептида на прегравидарном этапе. *Акушерство и гинекология*. 2020;(1):94–102. doi: 10.18565/aig.2020.1.94-102.
14. Whitley R., Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1726. doi: 10.12688/f1000research.16157.1.
15. Field H.J., Vere Hodge R.A. Recent developments in anti-herpesvirus drugs. *Br Med Bull.* 2013;106:213–249. doi: 10.1093/bmb/ldt011.
16. Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am.* 2020;55(3):337–345. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004.
17. Zhang J., Liu H., Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(4):277–288. doi: 10.1631/jzus.B1600460.
18. Le Cleach L., Trinquart L., Do G., Maruani A., Lebrun-Vignes B., Ravaut P., Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD009036. doi: 10.1002/14651858.CD009036.pub2.
19. Parra-Sánchez M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2019;37(4):260–264. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.020.
20. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухина И.Б. (ред.) *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. Режим доступа: https://www.cpkmed.ru/materials/EL_Biblio/AktualDoc/akusherstvo-i-ginekologija/9.pdf.
21. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина*. 2015;93(4):16–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunosmodulatory-v-terapii-i-profilaktike-gerpesvirusnyh-infektsiy>.
22. Weaver J.L. Establishing the carcinogenic risk of immunomodulatory drugs. *Toxicol Pathol.* 2012;40(2):267–271. doi: 10.1177/0192623311427711.
23. Dhama K., Saminathan M., Jacob S.S., Singh M., Karthik K., Amaral et al. Effect of Immunomodulation and Immunomodulatory Agents on Health with some Bioactive Principles, Modes of Action and Potent Biomedical Applications. *Int J Pharmacol.* 2015;11(4):253–290. doi: 10.3923/ijp.2015.253.290.
24. Черноусов Ф.А., Винницкий Л.И. Профилактика послеоперационных осложнений с применением иммуномодулятора галавита: метаанализ исследований. *Consilium medicum. Хирургия*. 2012;(2):25–31. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1083/>
25. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Пескова Е.О., Никогосян С.Д. Опыт применения препарата Галавит у гинекологических больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 2004;4(6):46–50. Режим доступа: <https://medi.ru/info/644/>
26. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А. Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии больных острым воспалением придатков матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005;4(2):20–23. Режим доступа: <https://medi.ru/info/11025/>
27. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. *Медицинский совет*. 2018;(7):40–44. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-40-44.
28. Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ*. 2011;(20):1218–1222. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Immunomodulatory_v_kompleksnoy_terapii_vospalitelnyh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/
29. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Галавит в терапии хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции. *Новые лекарственные средства*. 2003;(3). Режим доступа: https://www.galavit.ru/docs/ginekologiya/shulzhenko_2003.pdf.

- Sukhikh G.T., Serov V.N., Prilepskaya V.N., Baranov I.I. (eds.). *Gynecology. Pharmacotherapy without mistakes*. Moscow: E-noto; 2020. 544 p. (In Russ.).
- Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin/Practice Bulletin, Number 220. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):e193–e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840.
- Dvoriankova E.V., Sakaniia L.R., Babaev O.R., Shakhzadov V.V., Korsunskaya I.M. Features of genital herpes in women. *Ginekologiya = Gynecology*. 2018;20(4):55–59. (In Russ.) doi: 10.26442/2079-5696_2018.4.55-59.
- Bhatta A.K., Keyal U., Liu Y., Gellen E. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(6):685–692. doi: 10.1111/ddg.13529.
- Alimbalova L.M., Barinskiy I.F., Shestakova I.V., Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. Herpes simplex (HS) in adults. Clinical guidelines. 2016. 55 p. (In Russ.) Available at: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012016-h4431439/>.
- De Clercq E. Selective anti-herpesvirus agents. *Antivir Chem Chemother*. 2013;23(3):93–101. doi: 10.3851/IMP2533.
- Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I. Pathogenetic aspects of herpes infection and its influence on the course of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2016;(2):39–43. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-aspekty-gerpeticheskoy-infektsii-i-ee-vliyanie-na-techenie-beremennosti>.
- Agyemang E., Magaret A.S., Selke S., Johnston C., Corey L., Wald A. Herpes Simplex Virus Shedding Rate: Surrogate Outcome for Genital Herpes Recurrence Frequency and Lesion Rates, and Phase 2 Clinical Trials End Point for Evaluating Efficacy of Antivirals. *J Infect Dis*. 2018;218(11):1691–1699. doi: 10.1093/infdis/jiy372.
- Rakhmatulina M.R. Herpesvirus infection: current approaches to diagnosis and therapy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(11):216–220. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.11.216-220.
- Hassan S.T.S., Šudomová M., Masarčíková R. Herpes simplex virus infection: an overview of the problem, pharmacologic therapy and dietary measures. *Česka Slov Farm*. 2017;66(3):95–102. (In Czech). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28914066/>.
- Bernstein D.I., Bellamy A.R., Hook E.W. 3rd, Levin M.J., Wald A., Ewell M.G. et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis*. 2013;56(3):344–351. doi: 10.1093/cid/cis891.
- Sun B., Wang Q., Pan D. Mechanisms of herpes simplex virus latency and reactivation. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;48(1):89–101. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102363/>.
- Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Ovchinnikova M.A. Efficiency of gestational and perinatal pathology prevention with a cytokine-like peptide in frequently recurring herpes at the pregravid stage. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1):94–102. doi: 10.18565/aig.2020.1.94-102.
- Whitley R., Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1726. doi: 10.12688/f1000research.16157.1.
- Field H.J., Vere Hodge R.A. Recent developments in anti-herpesvirus drugs. *Br Med Bull*. 2013;106:213–249. doi: 10.1093/bmb/ldt011.
- Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am*. 2020;55(3):337–345. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004.
- Zhang J., Liu H., Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(4):277–288. doi: 10.1631/jzus.B1600460.
- Le Cleach L., Trinquart L., Do G., Maruani A., Lebrun-Vignes B., Ravaud P., Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD009036. doi: 10.1002/14651858.CD009036.pub2.
- Parra-Sánchez M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(4):260–264. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.020.
- Savelleva G.M., Sukhikh G.T., Manukhina I.B. (eds.). *Gynecology. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. Available at: https://www.cpkmed.ru/materials/EL_Biblio/AktualDoc/akusherstvo-i-ginekologiya/9.pdf.
- Isakov V.A., Isakov D.V. Immunomodulators in the treatment and prevention of herpes virus infections. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;93(4):16–24. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomodulyatory-v-terapii-i-profilaktike-gerpesvirusnyh-infektsiy>.
- Weaver J.L. Establishing the carcinogenic risk of immunomodulatory drugs. *Toxicol Pathol*. 2012;40(2):267–271. doi: 10.1177/0192623311427711.
- Dhama K., Saminathan M., Jacob S.S., Singh M., Karthik K., Amarpal et al. Effect of Immunomodulation and Immunomodulatory Agents on Health with some Bioactive Principles, Modes of Action and Potent Biomedical Applications. *Int J Pharmacol*. 2015;11(4):253–290. doi: 10.3923/ijp.2015.253.290.
- Chernousov F.A., Vinnitskiy L.I. Prevention of postoperative complications using the immunomodulator galavit: a meta-analysis of studies. *Consilium medicum. Khirurgiya = Consilium Medicum. Surgery*. 2012;(2):25–31. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1083/>.
- Buyanova S.N., Shchukina N.A., Peskova E.O., Nikogosyan S.D. Experience of using Galavit in gynecological patients with purulent inflammatory diseases of the pelvic organs. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2004;4(6):46–50. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/644/>.
- Strizhakov A.N., Davydov A.I., Kagramanova Zh.A. A pathogenetic justification of immune correcting therapy of patients with acute inflammation of uterine adnexa. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2005;4(2):20–23. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/11025/>.
- Dovletkhanova E.R., Gatsura P.R., Mgeryan A.N. Medical aspects of pelvic inflammatory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(7):40–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-40-44.
- Serov V.N., Tverdikova M.A., Veresova A.A. Immunomodulators in the complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs. *RMZh = RMJ*. 2011;(20):1218–1222. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/immunomodulyatory_v_kompleksnoy_terapii_vospalitelnykh_zabolevaniy_organov_malogo_taza/.
- Shulzhenko A.E., Zuykova I.N. Galavit in the treatment of chronic recurrent herpesvirus infection. *Novye lekarstvennye sredstva = Novel Medicines*. 2003;(3). (In Russ.) Available at: https://www.galavit.ru/docs/ginekologiya/shulzhenko_2003.pdf.

Вклад авторов

Концепция статьи – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е.
 Написание текста – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В.
 Обзор литературы – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е.
 Перевод на английский язык – Тютюнник В.Л.
 Анализ материала – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е.
 Статистическая обработка – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е.

Contribution of authors

Concept of the article – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Nataliya V. Tyutyunnik, Ekaterina E. Soldatova
 Text development – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Nataliya V. Tyutyunnik,
 Literature review – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Nataliya V. Tyutyunnik, Ekaterina E. Soldatova
 Translation into English – Victor L. Tyutyunnik
 Material analysis – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Nataliya V. Tyutyunnik, Ekaterina E. Soldatova
 Statistical processing – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan, Nataliya V. Tyutyunnik, Ekaterina E. Soldatova

Информация об авторах:

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; главный врач, Перинатальный центр Европейского медицинского центра; 125040, Россия, Москва, ул. Правды, д. 15, стр. 1; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015, Authors ID: 213217; SPIN-код: 1963-1359; tioutiounnik@mail.ru

Кан Наталья Енкиновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; Authors ID: 624900; SPIN-код: 5378-8437; kan-med@mail.ru

Тютюнник Наталия Викторовна, к.м.н., научный сотрудник отдела инновационных технологий института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tysia07@bk.ru

Солдатова Екатерина Евгеньевна, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; katerina.soldatova95@bk.ru

Information about the authors:

Victor L. Tyutyunnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of Research and Development Service, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Head Doctor, Perinatal Center European Medical Center; 15, Bldg. 1, Pravda St., Moscow, 125040, Russia; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015, Authors ID: 213217; tioutiounnik@mail.ru

Natalia E. Kan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Science, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; Authors ID: 624900; kan-med@mail.ru

Nataliya V. Tyutyunnik, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Innovative Technologies, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tysia07@bk.ru

Ekaterina E. Soldatova, Clinical Resident National Medical Research Center of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; katerina.soldatova95@bk.ru