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

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2021 | № 13

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

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

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

медицинский совет

2021 | № 13
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Акушерство и гинекология

Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

Редакция:
Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова
Ведущие редакторы: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
Марина Ткачева
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»:
https://remedium.ru
Сайт журнала: https://www.med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.
Каталог Почты России – подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»
Адрес: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 30 сентября 2021 г.
Тираж 40 000 экз.
Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС

© Медицинский совет, 2021

Год основания журнала: 2007
Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала **«Медицинский совет»** – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.
Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:

Перечень тематических выпусков журнала

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

2021 | № 13

medical council
meditsinskiy sovet

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Obstetrics and Gynecology

Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief:
Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.

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

Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Sergey Palilov, Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:
Marina Tkacheva,
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:
https://remedium.ru
Website of the journal:
https://www.med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office. Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND). The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house "Graphica" Ltd.: 5, Novolesnaya St., Moscow.
The Issue was sent to the printer on September 30, 2021.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2021

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:

eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

List of thematic issues of the journal

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

медицинский совет
2021 | № 13
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

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*)
Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (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 Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)
Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)
Вялкова 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*)
Гнусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)
Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)
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*)
Колачек Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)
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*)
Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)
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*)
Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)
Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)
Свистушкин 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*)
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*)
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*)

2021 | № 13

medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member 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 RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

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

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (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. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) *(Endocrinology)*

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

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

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*)

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

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

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

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

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. 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. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. 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. 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.), 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*)

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

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member 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. 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*)

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

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director 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. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of 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*)

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*)

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

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*)

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

медицинский совет 2021 | № 13
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Главный редактор номера:

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

Редколлегия номера «Акушерство и гинекология»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент 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*)

2021 | № 13 medical council
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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*)

медицинский совет
2021 | № 13
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

16+

Содержание

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Репродуктивное здоровье и ВРТ

Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Степанова Н.Н.
Новые возможности комплексного лечения осложненного эктропиона шейки матки. 12

Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Бицоев Т.Б.
Роль антиоксидантов в лечении бесплодных мужчин с варикоцеле 23

Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю.
Анализ клинической эффективности человеческих менопаузальных гонадотропинов в программе вспомогательных репродуктивных технологий. 34

Абакарова П.Р., Гусаков К.И., Довлетханова Э.Р., Межевитинова Е.А.
Современные методы экстренной контрацепции: эффективность, безопасность, приемлемость 42

Маркаров А.Э., Апресян С.В., Димитрова В.И., Папоян С.А., Громов Д.Г., Слюсарева О.А., Мелкикян А.М.
Выбор рентгенэндоваскулярного метода лечения миомы матки и возможности продления ремиссии заболевания 51

Горпенко А.А., Чупрынин В.Д., Смольнова Т.Ю., Буралкина Н.А.
Клинико-анамнестические особенности и качество жизни пациенток с узловым и диффузным аденомиозом. 68

Романов А.Ю., Сыркашева А.Г., Кузнецова И.В.
Лечение вульвовагинального кандидоза в программах подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. 77

Федоров И.С., Драпкина Ю.С., Лобанова Н.Н., Макарова Н.П., Тимофеева А.В.
Корреляционный анализ клинико-анамнестических данных супружеских пар, проходящих лечение бесплодия 84

Манухина Е.И., Геворкян М.А., Сафарян И.Р.
Современный подход к лечению пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями 94

Зайдиева З.С., Уруймагова А.Т.
Синдром поликистозных яичников: современные представления патогенеза, диагностики и лечения 102

Прегравидарная подготовка и беременность

Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К.
Об эффективных и безопасных дозировках витамина D3: мегаанализ клинически результативных исследований как основа доказательности 112

Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Хачатрян Л.В.
Основные принципы терапии неосложненного цистита при беременности. 121

Кирсанова Т.В., Балакирева А.И., Федорова Т.А.
Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике 128

Сивик А.А., Тетруашвили Н.К.
Плацентарный мозаицизм и осложнения беременности 138

Есаян М.С., Гасанова Л.Г., Зайдиева З.С., Безуглова Е.С.
Коррекция постковидной анемии у беременных с нарушением стоматологического статуса 144

Дворянкова Е.В.
Стрии у беременных 151

Курмачева Н.А., Свинарёв М.Ю., Черненков Ю.В., Панина О.С., Яковлева К.В., Анисимова С.В.
Йодный дефицит у беременных и новорожденных Саратовской области: современное состояние проблемы 156

Пре- и постменопауза

Хашукоева А.З., Рыжова Т.Е., Зенков С.С., Оверко А.В.
Цитратная терапия при мочекаменной болезни у женщин в постменопаузальном периоде 162

Шулукян З.Е., Целкович Л.С., Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Ибрагимова А.Р., Хамадьянова А.У., Ильченко О.А.
Характер клинических проявлений климактерического синдрома и композиционного состава тела у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом 170

Инфекции

Назарова Н.М., Гусаков К.И., Павлович С.В., Довлетханова Э.Р.
Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз на фоне пандемии COVID-19: алгоритм ведения пациенток. 177

Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Погосян М.Т.
Применение комбинированной гормональной контрацепции в условиях пандемии COVID-19. 186

Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Маслова Т.М.
Инновационный подход к терапии пациенток с вирусом папилломы человека высокого риска, применяющих аллокин-альфа 199

Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Кукес И.В., Мезников А.А., Галиуллина Л.А., Зосимовский А.Ю., Позняк А.Л.
Эффективность монопрепарата, содержащего комбинацию ципрофлоксацина – орнидазола в лечении инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища 207

Сахаутдинова И.В., Хамадьянова А.У., Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Ибрагимова А.Р.
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с вирусом папилломы человека, в условиях йодного дефицита 216

Перемыкина А.В., Андреев А.О., Байрамова Г.Р., Припутневич Т.В., Миханошина Н.В., Добровольская Д.А.
Роль микробиома и транскриптома в развитии и прогрессировании CIN. 223

2021 | №13
medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)
16+

Content

News, discoveries and events 8

Reproductive health and ART

Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A., Stepanova N.N.
New possibilities of complex ttreatment of cervical ectropion 12

Shatylko T.V., Gamidov S.I., Popova A.Yu., Bitsoev T.B.
The role of antioxidants in the treatment of infertile men with varicocele 23

Drapkina Yu.S., Makarova N.P., Smolnikova V.Yu.
Analysis of the clinical efficiency of human menopausal gonadotropins in the assisted reproductive technology program 34

Abakarova P.R., Gusakov K.I., Dovletkhanova E.R., Mezhevitinova E.A.
Emergency contraception methods: efficacy, safety and acceptability 42

Markarov A.E., Apresyan S.V., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Gromov D.G., Slyusareva O.A., Melkikyan A.M.
The choice of the X-ray endovascular method for the treatment of uterine fibroids and the possibility of prolonging the remission of the disease 51

Gorpenko A.A., Chuprynin V.D., Smolnova T.Yu., Buralkina N.A.
Clinical-anamnestic features and life quality of patients with nodular and diffuse adenomyosis 68

Romanov A.Yu., Syrkasheva A.G., Kuznetsova I.V.
Treatment of vulvovaginal candidiasis in preparation programs for in vitro fertilization 77

Fedorov I.S., Drapkina Ju.S., Lobanova N.N., Makarova N.P., Timofeeva A.V.
Correlation analysis of clinical and medical history records of married couples receiving infertility treatment 84

Manukhina E.I., Gevorkyan M.A., Safaryan I.R.
Modern approach to the treatment of patients with androgen-dependent dermatopathies 94

Zaydiyeva Z.S., Uruymagova A.T.
Polycystic ovarian syndrome: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment 102

Pregravid preparation and pregnancy

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K.
Concerning effective and safe dosages of vitamin D3: mega-analysis of clinically effective studies as a basis for actual evidence 112

Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Khachatryan L.V.
General principles of uncomplicated cystitis therapy during pregnancy 121

Kirsanova T.V., Balakireva A.I., Fedorova T.A.
Features of nephropathy in various types of thrombotic microagniopathies in obstetric practice 128

Sivik A.A., Tetruashvili N.K.
Placental mosaicism and complications of pregnancy 138

Esayan M.S., Gasanova L.G., Zaydiyeva Z.S., Bezuglova E.S.
Correction of postcovid anemia in pregnant women with impaired dental health status 144

Dvoriankova E.V.
Striae of pregnancy 151

Kurmacheva N.A., Svinarev M.Yu., Chernenkov Yu.V., Panina O.S., Yakovleva K.V., Anisimova S.V.
Iodine deficiency in pregnant women and newborns in the Saratov region: current state of the problem 156

Pre- and postmenopausal

Khashukoeva A.Z., Ryzhova T.E., Zenkov S.S., Overko A.V.
Citrate therapy for urolithiasis in postmenopausal women 162

Shulukian Z. E, Tselkovich L. S., Balter R.B, Ivanova T.V., Ibragimova A.R., Hamadianova A.U., Ilchenko O.A.
Patterns of clinical presentation of climacteric syndrome and total body composition in women with menopausal metabolic syndrome 170

Infections

Nazarova N.M., Gusakov K.I., Pavlovich S.V., Dovletkhanova E.R.
Recurrent vulvovaginal candidiasis during COVID-19 pandemic: medical algorithm 177

Uruymagova A.T., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Poghosyan M.T.
The use of combined hormonal contraception in the context of the COVID-19 pandemic 186

Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.E., Belozertseva E.P., Maslova T.M.
An innovative approach to the treatment of high-risk HPV patients using allokin-alpha 199

Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Kukes I.V., Meznikov A.A., Galiullina L.A., Zosimovskiy A.Yu., Poznyak A.L.
The effectiveness of a monopreparation containing a combination of ciprofloxacin – ornidazole in the treatment of infectious-inflammatory a nd dysbiotic vagina diseases 207

Sahautdinova I.V., Khamadianova A.U., Balter R.B., Ivanova T.V., Ibragimova A.R.
Human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasia in the presence of iodine deficiency 216

Peremykina A.V., Andreyev A.O., Bayramova G.R., Priputnevich T.V., Mikhanoshina N.V., Dobrovolskaya D.A.
The role of the microbiome and transcriptome in the development and progression of CIN 223

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-12-22

Оригинальная статья / Original article

Новые возможности комплексного лечения осложненного эктропиона шейки матки

Н.Ф. Хворостухина✉, https://orcid.org/0000-0002-5864-3397, Khvorostukhina-NF@yandex.ru
Д.А. Новичков, https://orcid.org/0000-0001-6945-835X, dnovichkov@mail.ru
Н.Н. Степанова, https://orcid.org/0000-0001-6045-5355, natali1063@mail.ru
Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Резюме
Введение. Эктропион шейки матки представляет собой состояние, при котором наблюдается рубцовая деформация шейки (в результате травматических повреждений) с визуализацией на влагалищной ее части участка эктопии цилиндрического эпителия. В настоящее время эктопия отнесена к варианту нормального гистофизиологического состояния шейки матки. В данной статье рассмотрены особенности течения и способы терапии осложненного ЭШМ.
Цель исследования. Разработка и оценка эффективности нового способа комплексного лечения осложненного эктропиона.
Материал и методы. В открытом проспективном исследовании приняли участие 133 пациентки с ОЭШМ (1-я и 2-я группы) и 56 здоровых женщин (3-я группа). В 1-й группе (n = 83) был применен разработанный нами способ лечения ОЭШМ, включающий два этапа: I – элиминация микробного и вирусного патогена в комбинации с иммуномодулирующей терапией, II – электрохирургическое лечение (Leep-биопсия) и обработка шейки матки препаратом Галавит (100 мг сухого вещества), растворенного в 5 мл Мирамистина (патент на изобретение RU 2568768 C1). Во 2-й группе (n = 50) хирургическому лечению ЭШМ предшествовали санация влагалища, эмпирическая антибактериальная и противовирусная терапия. Диагностические мероприятия, помимо стандартов, включали: определение интерлейкинов IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 в отделяемом цервикального канала, ультразвуковую диагностику с допплерометрией в сосудах центральной зоны шейки матки. Для статистической обработки использованы пакеты Statistica 7.0, SPSS 17.
Результаты и обсуждение. До начала лечения у больных 1-й и 2-й групп выявлено сочетание ЭШМ с цервицитом (100%), цитологической картиной ASCUS (более 60%), аномальными кольпоскопическими признаками (100%), дисбалансом локальной иммунной системы с преобладанием Th1-цитокинов (содержание IL-8 увеличивалось в 2,6 раза; IL-1 β – в 13 раз; IL-6 – в 20 раз, а IL-10 – в 1,7 раза) на фоне усиления васкуляризации и шеечной перфузии. Репаративный процесс после Leep-биопсии в 1-й группе заканчивался к концу 3-й нед. у 65,6% больных, во 2-й – у 25,5%, через 5 нед., соответственно, у 100 и 57,4%, через 8 во 2-й группе – у 91,5%. Средний срок эпителизации раны на шейке матки в 1-й группе составил 27,4 ± 4,3 дня, во 2-й – 39,5 ± 5,6 дня (p = 0,01). Через 2 года рецидив цервикальной патологии зафиксирован только во 2-й группе (34,0%).
Заключение. Применение разработанного способа двухэтапной комплексной терапии ОЭШМ повышает эффективность лечения, позволяет предотвратить осложнения после Leep-биопсии, ускорить эпителизацию на 30,6% и избежать рецидива заболевания.

Ключевые слова: эктропион шейки матки, эндоцервицит, урогенитальные инфекции, локальный иммунный статус, васкуляризация шейки матки, комплексное лечение, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит

Для цитирования: Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Новые возможности комплексного лечения осложненного эктропиона шейки матки. *Медицинский совет*. 2021;(13):12–22. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-12-22.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New possibilities of complex ttreatment of cervical ectropion

Nataliya F. Khvorostukhina✉, https://orcid.org/0000-0002-5864-3397, Khvorostukhina-NF@yandex.ru
Denis A. Novichkov, https://orcid.org/0000-0001-6945-835X, dnovichkov@mail.ru
Natalya N. Stepanova, https://orcid.org/0000-0001-6045-5355, natali1063@mail.ru
Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

Abstract
Introduction. Ectropion of the cervix (EC) is a condition when there is a cicatricial deformity of the uterine cervix (as a result of traumatic injuries) with visualization of the ectopic columnar epithelium on the vaginal part of it. The ectopia is currently classified as a variant of the normal histophysiological state of the cervix. This article discusses the features of the course and methods of treatment of complicated EC.
Objective of the study is: to develop and evaluate the effectiveness of a new method of complex treatment of CE.
Material and methods. In an open prospective study, 133 patients with CE (groups 1 and 2) and 56 healthy women (group 3) has taken part. In group 1 (n = 83), we have used a method for treating CE developed by us, which included two stages: stage I –

© Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Степанова Н.Н., 2021

elimination of microbial and viral pathogen in combination with immunomodulatory therapy, II – electrosurgical treatment (Leep biopsy) and treatment of the cervix with Galavit (100 mg of dry matter) dissolved in 5 ml of Miramistin (Patent for invention RU 2568768 C1). In group 2 (n = 50), surgical treatment of CE has been preceded by vaginal sanitation, empirical antibacterial and antiviral therapy. Diagnostic measures, in addition to standards, have included: determination of interleukins IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 in the discharge of the cervical canal, ultrasound diagnostics with Doppler measurements in the vessels of the central zone of the cervix. Statistica 7.0, SPSS 17 packages have been used for statistical processing.

Results and discussion. Before the start of treatment, patients in groups 1 and 2 have been found to have a combination of CE with cervicitis (100%), ASCUS cytological picture (more than 60%), abnormal colposcopic signs (100%), imbalance of the local immune system with a predominance of Th1 cytokines (the content of IL-8 increased 2.6 times; IL-1b – 13 times; IL-6 – 20 times, and IL-10 – in 1.7 times) against the background of increased vascularization and cervical perfusion. The reparative process after Leep biopsy in group 1 has ended by the end of 3 weeks in 65.6% of patients, in group 2 – in 25.5%, after 5 weeks – in 100% and 57.4%, respectively, after 8 – in group 2, 91.5%. The average period of epithelialization of a wound on the cervix in group 1 was 27.4 ± 4.3 days, in group 2 – 39.5 ± 5.6 days (p = 0.01). After 2 years, the recurrence of cervical pathology has been recorded only in group 2 (34.0%).

Conclusion. The use of the developed method of two-stage complex therapy for CE increases the effectiveness of treatment, prevents complications after Leep biopsy, accelerates epithelialization by 30.6% and avoids recurrence of the disease.

Keywords: ectropion of the cervix, endocervicitis, urogenital infections, local immune status, vascularization of the cervix, complex treatment, aminodihydrophthalasindione sodium, Galavit

For citation: Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A., Stepanova N.N. New possibilities of complex ttreatment of cervical ectropion. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2021;(13):12–22. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-12-22.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эктропион, или выворот шейки матки (ЭШМ), – это доброкачественное заболевание, которое смело можно отнести к разряду малоизученных. Несмотря на широкое внедрение в практику акушеров-гинекологов новых терминов, классификаций и современных методов диагностики, применительно к патологическим состояниям шейки матки проблема ведения пациенток с цервикальной патологией не теряет своей актуальности [1–4].

Как известно, ЭШМ представляет собой сочетание рубцовой деформации шейки (в результате травматических повреждений) с визуализацией на влагалищной ее части участка эктопии цилиндрического эпителия. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время эктопия отнесена к варианту нормального гистофизиологического состояния шейки матки и чаще встречается в подростковом возрасте и в период беременности [5], но именно этой «нозологии» посвящено большое количество отечественных и зарубежных публикаций [6–9]. Существует точка зрения, что цилиндрический эпителий эктоцервикса с его криптами является идеальным местом для внедрения возбудителей урогенитальных инфекций [10, 11], а длительная ассоциация эктопии с цервицитом может стать причиной нарушений пролиферации эпителия, развития дисплазии и рака шейки матки [12–15].

К сожалению, до настоящего времени некоторые специалисты продолжают ошибочно объединять понятия «эрозия», «эктопия» и «эктропион», считая ЭШМ вариантом нормы, не требующим какого-либо вмешательства [16, 17]. Согласно существующим рекомендациям при отсутствии жалоб и нормальной цитологической картине лечение ЭШМ не рекомендуется, а при разрывах шейки матки II–III степени показано выполнение реконструктивно-пластических операций [18]. При этом в 2014 г. K.O. Wright et al. отметили у пациенток с ЭШМ повышенную потребность к назначению антибактериальных препаратов [17]. Кроме того, в последние годы все больше стало появляться исследований, свидетельствующих о возрастающей частоте осложненного течения ЭШМ, что негативно отражается как на показателях качества жизни женщин [12, 19, 20], так и на реализации репродуктивной функции, увеличивая риски невынашивания беременности и преждевременных родов [10, 21, 22].

В своей работе мы обратили внимание на ту категорию больных, у которых ОЭШМ был диагностирован уже после использования в анамнезе различных методов деструкции цервикальной патологии.

Цель исследования: разработать и оценить эффективность нового способа комплексного лечения осложненного эктропиона шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели было проведено открытое проспективное исследование в период с 2011 по 2019 г. на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского после одобрения этического комитета и получения добровольного информированного согласия женщин на обследование и лечение. Всего приняли участие в настоящей работе 189 пациенток, из них 133 – с осложненным ЭШМ (ОЭШМ – 1-я и 2-я группы) и 56 практически здоровых женщин (3-я группа). Критериями включения являлись: возраст участниц от 25 до 40 лет; в 1-й и 2-й группах – наличие эктропиона

после коагуляции цервикальной патологии в анамнезе. Критериями исключения из исследования стали: грубые разрывы шейки матки (II–III степени); воспалительные заболевания внутренних гениталий в стадии обострения; опухоли и новообразования внутренних половых органов, беременность и лактация; дисплазия (II–III степени) и рак шейки матки; сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации.

В зависимости от варианта и этапов проводимого лечения больные с ОЭШМ были распределены на 4 группы. В 1А-группе (n = 22) осуществляли только I этап разработанного нами способа. В 1Б-группе (n = 61) использовали оба этапа, включая электрохирургическое лечение шейки матки (Leep-биопсию), при повторном выявлении аномальных картин цитологического и кольпоскопического исследований. Предложенный нами новый способ комплексного лечения ОЭШМ состоит из двух этапов [23]. На первом этапе в I фазу менструального цикла (3-й день) назначается курс иммунотерапии Пирогеналом (внутримышечно, с начальной дозы 25 мкг, через 48 ч, с постепенным и последовательным увеличением дозы на 25 мкг) до появления пирогенного эффекта – повышения температуры тела не ниже 38 °С, но не более максимальной дозы препарата 150 мкг. С момента фиксации гипертермии или введения дозы Пирогенала 150 мкг необходимо начать санацию влагалища, комбинированную антибактериальную, антимикотическую, противопротозойную и противовирусную терапию в сочетании с иммуномодулирующим и противовоспалительным препаратом Галавит (100 мг, в форме ректальных свечей) в течение 10 дней. Второй этап комплексного лечения включает Leep-биопсию шейки матки и обработку ее на 3, 5 и 7-е сут. после хирургического вмешательства препаратом Галавит (100 мг сухого вещества), растворенного в 5 мл Мирамистина, с последующим подведением тампона, смоченного в этом растворе, на 5 ч.

Во 2-й группе (n = 50) лечение ОЭШМ выполнялось по общепринятым стандартным методикам. На первом этапе при диагностике вульвовагинита и цервицита всем пациенткам этой группы (2А-группа: n = 3 + 2Б-группа: n = 47) назначали в течение 10 дней санацию влагалища, эмпирическую антибактериальную и противовирусную терапию. Второй этап – электрохирургическое лечение шейки матки (2Б-группа). В 1Б- и 2Б-группах Leep-биопсию шейки матки выполняли на второй день после завершения очередной менструации с использованием молекулярно-резонансного хирургического аппарата VESALIUS LX 80.

Обследование всех женщин соответствовало стандартам (приказ №572н). Дополнительно в динамике изучали состояние локального иммунного статуса по содержанию про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 в отделяемом цервикального канала) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) наборами реагентов «Вектор-БЕСТ» (Новосибирск). Результаты оценивали с помощью иммуноферментного анализатора «Stat Fax-2100» (США), концентрации цитокинов выражали в пг/мл. Ультразвуковую диагностику с допплерографией осуществляли на аппарате «Logiq S8» (GE Healthcare, США), измеряли параметры максимальной артериальной скорости (Vmax) и индекса резистентности (RI) в субэндоцервикальных и интраэндоцервикальных сосудах центральной зоны шейки матки. Васкуляризацию шейки матки определяли по методике М.Н. Буланова[1]. Гистологическое исследование проводили стандартным методом. Эффективность лечебных мероприятий оценивали при динамическом контроле лабораторных и инструментальных методов диагностики через 1 и 2 мес. от начала лечения, также учитывали сроки эпителизации, частоту осложнений и рецидива цервикальной патологии.

Для статистической обработки использованы пакеты Statistica 7.0, SPSS 17 и статистические функции MS Excel'2003. При помощи критерия Колмогорова – Смирнова осуществляли проверку гипотезы на нормальность исходных данных. Полученные результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения – M (SD). При сравнении качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты наблюдений (n,%). Для установления различий между двумя средними значениями параметров применяли t-критерий Стьюдента, качественными – критерий $\chi 2$ Фишера (значимыми считали отличия при $p < 0,05$). Связь между отдельными показателями устанавливали с помощью корреляционного анализа для непараметрических методов, значимость оценивали по коэффициенту Спирмена (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все женщины, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту (*табл. 1*). Несмотря на то что во всех группах в анамнезе были прослежены роды, проблемы с полноценной реализацией репродуктивной функции отметили только пациентки с ОЭШМ: преждевременные роды имели место в каждом четвертом наблюдении (1-я группа – n = 15 (24,6%); 2-я – n = 9 (26,5%), p = 0,84), а частота абортов и самопроизвольных выкидышей в 1-й и 2-й группах в 22 раза превышала показатель 3-й группы контроля.

Кроме того, удельный вес сопутствующих генитальных и соматических заболеваний с превалированием очагов хронической инфекции у больных с ОЭШМ (при отсутствии статистической разницы значений между 1-й и 2-й группами) существенно превышал аналогичные параметры 3-й группы (*табл. 1*).

Длительность существования цервикальной патологии у обследуемых 1-й и 2-й групп до включения их в исследования варьировала от 2 до 5 лет. Частота использования различных методов деструкции шейки матки в прошлом была сопоставима: чаще выполнялись диатермокоагуляция (1-я группа – 26,5%; 2-я – 26,0%), крио- (соответственно, 24,1 и 26,0%) и радиоволновая деструкция (21,7 и 20,0%), реже – лазерная (12,0 и 10,0%) и хими-

[1] Буланов М.Н. *Ультразвуковая диагностика патологии шейки матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук*: 14.00.19. М.; 2004. Режим доступа: https://viewer.rusneb.ru/ru/rsl01002734451?page=1&rotate=0&theme=white.

● ***Таблица 1.*** Общая характеристика женщин в группах
● ***Table 1.*** General characteristics of women in groups

Параметры	1-я (n = 83)		2-я (n = 50)		3-я (n = 56)		p^{1-2}	p^{2-3}	p^{1-3}
Возраст, лет – M (SD)	28,4 (6,2)		27,8 (7,5)		27,5 (5,1)		0,95	0,97	0,91
Особенности акушерско-гинекологического анамнеза									
	n	%	n	%	n	%			
Роды	61	73,5	34	68,0	38	67,9	0,50	0,99	0,47
Аборт/выкидыш самопроизвольный	67	80,7	39	78,0	2	3,6	0,71	<0,001	<0,001
Хронический сальпингоофорит	76	91,6	43	86,0	0	0,0	0,31	<0,001	<0,001
Вульвовагинит	77	92,8	47	94,0	1	1,8	0,79	<0,001	<0,001
Нарушения менструального цикла	49	59,0	26	52,0	0	0,0	0,43	<0,001	<0,001
Сопутствующие экстрагенитальные заболевания									
Тонзиллит	28	33,7	19	38,0	0	0,0	0,62	<0,001	<0,001
Пиелонефрит	52	62,7	26	52,0	0	0,0	0,23	<0,001	<0,001
Гастрит	38	45,8	20	40,0	4	7,1	0,52	<0,001	<0,001
Панкреатит	11	13,3	8	16,0	0	0,0	0,66	0,002	0,005
Увеличение щитовидной железы	32	38,6	18	36,0	8	14,3	0,77	0,01	0,002
Ожирение	43	51,8	25	50,0	2	3,6	0,84	<0,001	<0,001

ческая коагуляция (15,7 и 18,0%). Сроки констатации рецидива цервикальной патологии в 1-й и 2-й группах находились в пределах от 6 мес. до 1,5 года после перенесенного лечения.

При первичном обследовании женщин по результатам бактериоскопического исследования мазков нормоценоз был установлен во всех случаях только в 3-й группе (100%) и лишь в единичных – при ОЭШМ (1-я группа – n = 8 (9,7%); 2-я – n = 5 (10,0%), p = 0,95). В то же время бактериальный вагиноз по данным микроскопии и pH-метрии диагностирован у большей половины пациенток с ЭШМ (1-я группа – n = 46 (55,4%); 2-я – n = 29 (58,0%), p = 0,77), а у трети – неспецифический вагинит (соответственно, 34,9 и 32,0%; p = 0,73). При изучении особенностей бактериологического пейзажа отделяемого из цервикального канала при ОЭШМ обращало на себя внимание многообразие микробного спектра возбудителей при достаточно высокой контаминации патогенов (10^4–10^6 КОЕ/мл): превалировали *Gardnerella vaginalis, Corynebacterium sp.* и *Proteus* (почти в 50% наблюдений), *Candida sp., Escherichia coli, Staphylococcus aureus* (25%), *Streptococcus sp.* и *Micoplasma hominis* (20%). Кроме того, проведение инфекционного скрининга методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило выявить различные типы и комбинации *Human papillomavirus* высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 39, 52, 58) у каждой 2-й больной с ОЭШМ (1-я группа – n = 48 (57,8%); 2-я – n = 27 (54,0%), p = 0,67), *Chlamydia trachomatis* (соответственно, n = 15 (18,1%) и n = 10 (20,0%), p = 0,78), *Ureaplasma urealyticum* (n = 14 (16,9%) и n = 9 (18,0%), p = 0,87), *Micoplasma hominis* (n = 29 (34,9%) и n = 16 (32,0%), p = 0,73). При дополнительном использовании ИФА в сыворотке крови всех участниц 1-й и 2-й групп обнаружены IgG к *Ureaplasma urealyticum* и *Human herpesvirus,* у 80% – IgG к *Chlamydia trachomatis* (n = 68 (81,9%) и n = 40 (80,0%), p = 0,78) и почти у 90% – к *Trichomonas vaginalis* (n = 76 (91,6%) и n = 46 (92,0%), p = 0,93). А удельный вес определения сывороточных концентраций IgM к возбудителям урогенитальных инфекций при ИФА совпадал с результатами ПЦР-тестирования.

Данные первичного цитологического исследования шейки матки свидетельствовали о преобладании у больных с ОЭШМ заключений, соответствующих ASCUS (Atypical Squamous Cells Undertermined Significance, или III тип мазка по Папаниколау: 1-я группа – n = 56 (67,5%); 2-я – n = 33 (66,0%), p = 0,86) и NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, или II тип: n = 22 (26,5%) и n = 14 (28,0%), p = 0,85). Нормальная цитологическая картина (I тип мазка) при ОЭШМ встречалась лишь у 6,0% женщин (в 1-й группе: n = 5; во 2-й: n = 3; p = 0,99), что имело существенные отличия (p < 0,001) в сравнении с данными 3-й группы контроля (n = 56; 100%). При расширенной кольпоскопии до начала лечения признаки цервицита зафиксированы у всех больных с ОЭШМ, ацетобелый эпителий и йоднегативная зона определялись у 42,2% в 1-й группе (n = 35) и 44,0% – во 2-й (n = 22), пунктуация – у 22,9% и 24,0%, мозаика – у 25,3 и 26,0%, атипическая васкуляризация и лейкоплакия – у 16,7 и 14,0%, наботовы кисты – у 73,5 и 72,0%, открытые протоки желез – у 33,7 и 32,0% соответственно при отсутствии значимых межгрупповых различий. При этом у каждой второй пациентки с ОЭШМ исходно имело

место сочетание двух и более аномальных кольпоскопических признаков.

Контроль лабораторных тестов через 1 мес. от начала лечебных мероприятий показал положительную динамику в 1-й и во 2-й группах. По данным микроскопии удалось достичь нормализации микрофлоры у всех женщин с ОЭШМ, при бактериологическом исследовании ни в одном наблюдении не было обнаружено высокой контаминации патогенов в цервикальном канале. А скрининг на урогенитальные инфекции методом ПЦР-диагностики дал отрицательный результат. При анализе заключений цитологического исследования шейки матки в динамике после первого этапа лечения отмечено более выраженное снижение частоты диагностики III типа реакции мазка (ASCUS) в 1-й группе – в 2 раза, до 33,7% (n = 28; p < 0,001), чем во 2-й – в 1,2 раза, до 56,0% (n = 28; p = 0,02). Динамическое проведение кольпоскопии позволило проследить полное купирование эндоцервицита при ОЭШМ в обеих группах, а удельный вес выявления аномальных кольпоскопических признаков суммарно значимо уменьшался только в 1-й группе – в 1,4 раза (с 100 до 73,5%; n = 61; p < 0,001), в то время как во 2-й группе частота визуализации таких проявлений, как атипическая васкуляризация, ацетобелый эпителий, мозаика и пунктуация, практически не менялась (с 100 до 94,0%; n = 47; p = 0,08). Необходимость выполнения Leep-биопсии шейки матки при сохранении аномальных цито- и/или кольпоскопических заключений после первого этапа лечения статистически значимо возрастала у пациенток после проведения эмпирической антибактериальной терапии и санации влагалища (94,0% – во 2-й группе против 73,5% в 1-й; p = 0,004).

После первого этапа лечения сравнительная оценка особенностей локального иммунного статуса у обследуемых в группах (*табл. 2*) продемонстрировала выраженные изменения продукции всех изучаемых цитокинов в отделяемом цервикального канала при ОЭШМ до начала лечения (p < 0,001).

Содержание противовоспалительного IL-10 у больных с ОЭШМ повышалось по отношению к контрольным значениям 3-й группы в 1,7 раза, более существенное увеличение концентраций интерлейкинов выявлено при исходном определении провоспалительных цитокинов: IL-8 – в 2,6 раза; IL-1 – в 13 раз; IL-6 – в 20 раз. С помощью корреляционного анализа в 1-й и 2-й группах доказано существование прямой зависимости средней силы между параметром допплерометрии V_{max} в субэндоцервикальных и интраэндоцервикальных артериях и IL-10 (r = 0,420; p < 0,02), IL-1β (r = 0,498; p < 0,02) и IL-8 (r = 0,570; p < 0,05). Увеличение коэффициента корреляции наблюдалось между V_{max} и IL-6 (r = 0,623; p < 0,01). В 3-й группе сильных и средних коррелятивных связей между исследуемыми параметрами мы не обнаружили (коэффициенты корреляции не превышали 0,254).

При динамическом контроле через 1 мес. от начала лечения ОЭШМ в обеих группах прослежено снижение

Таблица 2. Особенности локального иммунного статуса и динамика определения цитокинов в группах

Table 2. Features of the local immune statusand dynamics of cytokine determination in groups

Показатель пг/мл	Сроки исследования	1-я (n = 83)	2-я (n = 50)	3-я (n = 56)	p^{1-2}	p^{2-3}	p^{1-3}
		M (SD)	M (SD)	M (SD)			
IL-10	исходно	12,4 (0,8)	11,5 (1,1)	7,1 (0,9)	0,51	0,003	<0,001
	через 1 мес.	8,3 (0,6) * p < 0,001	9,7 (0,8) p = 0,19		0,16	0,03	0,27
	через 2 мес.	7,7 (0,3) * p < 0,001	10,5 (0,9) p = 0,48		0,004	0,009	0,53
IL-1β	исходно	108,7 (13,3)	105,6 (11,9)	8,3 (1,1)	0,86	<0,001	<0,001
	через 1 мес.	33,3 (4,8) * p < 0,001	72,1 (6,2) * p = 0,01		<0,001	<0,001	<0,001
	через 2 мес.	9,9 (1,4) * p < 0,001	91,3 (9,5) p = 0,35		<0,001	<0,001	0,37
IL-6	исходно	334,5 (26,6)	329,4 (30,3)	15,6 (2,1)	0,90	<0,001	<0,001
	через 1 мес.	35,8 (4,5) * p < 0,001	76,9 (8,1) * p < 0,001		<0,001	<0,001	<0,001
	через 2 мес.	19,4 (1,3) * p < 0,001	160,7 (13,6) * p < 0,001		<0,001	<0,001	0,13
IL-8	исходно	292,1 (20,2)	267,2 (19,4)	102,9 (13,7)	0,38	<0,001	<0,001
	через 1 мес.	116,4 (14,4) * p < 0,001	205,2 (15,7) * p = 0,01		<0,001	<0,001	0,50
	через 2 мес.	95,6 (9,0) * p < 0,001	252,8 (17,2) p = 0,58		<0,001	<0,001	0,66

* Статистическая значимость показателей в сравнении с исходными данными.

уровней всех изучаемых локальных интерлейкинов, но более значимые изменения изучаемых параметров наблюдались в 1-й группе (*табл. 2*).

Совершенно противоположные результаты лабораторного и инструментального контроля были зафиксированы спустя 2 мес. от начала лечения (*табл. 2*). Выполнение Leep-биопсии шейки матки у женщин во 2-й группе спустя месяц привело к повышению продукции и про-, и противовоспалительных цитокинов в сравнении с предыдущими данными в этой группе после проведения курса эмпирической антимикробной терапии и санации влагалища, при этом полученные усредненные значения IL-10, IL-8 и IL-1 существенно не отличались от исходных параметров и сохраняли значимые различия с контрольными показателями 3-й группы. В то же время у пациенток 1-й группы спустя месяц после Leep-биопсии (через 2 мес. от начала лечения) имело место дальнейшее снижение концентраций всех определяемых локальных цитокинов до контрольных значений 3-й группы, что имело статистическую разницу как с исходными данными, так и с аналогичными показателями интерлейкинов в те же сроки исследования во 2-й группе.

Анализ данных УЗИ через 2 мес. свидетельствовал об уменьшении объема шейки матки после хирургического вмешательства в обеих группах. При этом в 1-й группе сохранялась положительная динамика параметров сонографии и допплерометрии, достигнутая после 1-го этапа комплексного лечения. А во 2-й группе спустя месяц после Leep-биопсии обнаружено некоторое увеличение количества цветовых пятен на шейке матки, утолщение эндоцервикса и повышение V_{max} и RI в центральных артериях практически до исходных значений, имеющих значимые различия с аналогичными показателями 1-й и 3-й групп.

Кроме того, только во 2-й группе спустя месяц после Leep-биопсии у 10 (21,3%) женщин были выявлены признаки неспецифического вагинита (при микроскопии) и цитологическая картина NILM. При контроле заключений бактериологических исследований посевов из цервикального канала у больных 2-й группы в 10 раз чаще (n = 46 (92%) против 7 (8,4%), p < 0,001) высевались различные резидентные представители микрофлоры (*Candida sp., Escherichia coli, Ureaplasma urealyticum, Micoplasma hominis*) при низкой контаминации возбудителей (не более 10^3 КОЕ/мл). Динамический скрининг на урогенитальные инфекции методом ПЦР у всех участниц 1-й группы был отрицательным, а во 2-й – вновь продемонстрировал положительные результаты к хламидийной, уреаплазменной и микоплазменной инфекциям, при этом суммарно частота обнаружения *Ureaplasma urealyticum* через 2 мес. от начала лечения в этой группе почти в два раза превышала исходные данные (с 9 (18,0%) до 19 (38,0%), p = 0,03) за счет пациенток после Leep-биопсии шейки матки. Методом ИФА во все сроки проводимых исследований в обеих группах определялись титры IgG к *Ureaplasma urealyticum, Herpes simplex* и *Chlamydia trachomatis*, но IgG к *Trichomonas vaginalis* через 2 мес. от начала лечения сохранялись только у пациенток 2-й группы.

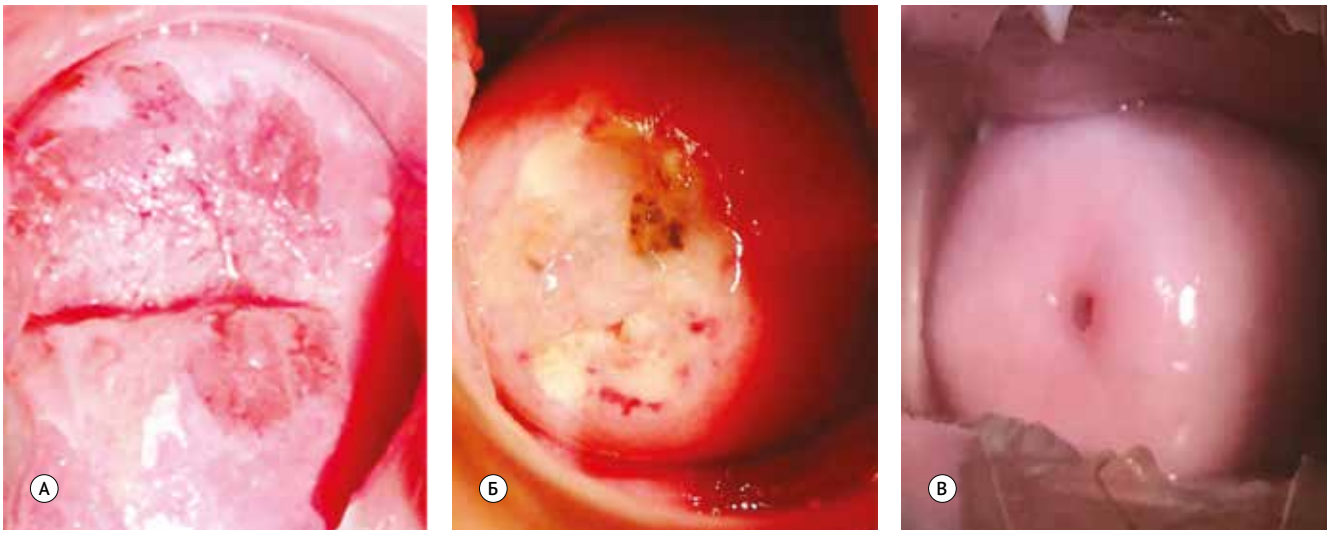
При изучении особенностей течения периода после выполнения хирургического лечения ОЭШМ на 7–12-е сут. у 42 больных 2Б-группы (89,4%) были диагностированы клинические и лабораторные признаки вагинита и эндоцервицита, а у 9 (19,1%) – обострения хронического воспалительного процесса внутренних гениталий, что потребовало дополнительного назначения санации влагалища и курса антимикробной, противовоспалительной терапии. Репаративный процесс после Leep-биопсии контролировали при помощи простой кольпоскопии в динамике через три, пять и восемь недель. Обращало на себя внимание удлинение сроков эпителизации раны на шейке матки во 2Б-группе до 39,5 ± 5,6 дня против 27,4 ± 4,3 дня – в 1Б-группе (p = 0,01). В 1Б-группе в большинстве наблюдений (n = 40; 65,6%) репаративный процесс заканчивался к концу 3-й нед., а полный эффект в 100% был достигнут на 5-й нед. после Leep-биопсии (*рис. 1*).

Во 2Б-группе полный эффект через три недели отмечен лишь у 12 женщин (25,5%), через пять – у 27 (57,4%), через восемь – у 43 (91,5%). А у 4 пациенток этой группы (8,5%) спустя 2 мес. после хирургического лечения ЭШМ удалось достичь лишь частичного эффекта: при кольпоскопии вокруг цервикального канала определялся участок слизистой с цилиндрическим эпителием размером > 5–6 мм на фоне неизмененного многослойного плоского эпителия (МПЭ) влагалищной части шейки матки (*рис. 2*).

Через 3 мес. от начала лечения при проведении расширенной кольпоскопии нормальная кольпоскопическая картина с визуализацией на влагалищной части шейки матки МПЭ зафиксирована у 72,3% обследуемых 1-й группы (n = 60), в то время как во 2-й – только у 46,0% (n = 23) (p = 0,003). Эктопия цилиндрического эпителия (ЭЦЭ) без аномальных проявлений выявлена в 27,7% наблюдений в 1-й группе, во 2-й – в 26,0% (n = 13), а ЭЦЭ в сочетании с цервицитом – в 28,0% (n = 14).

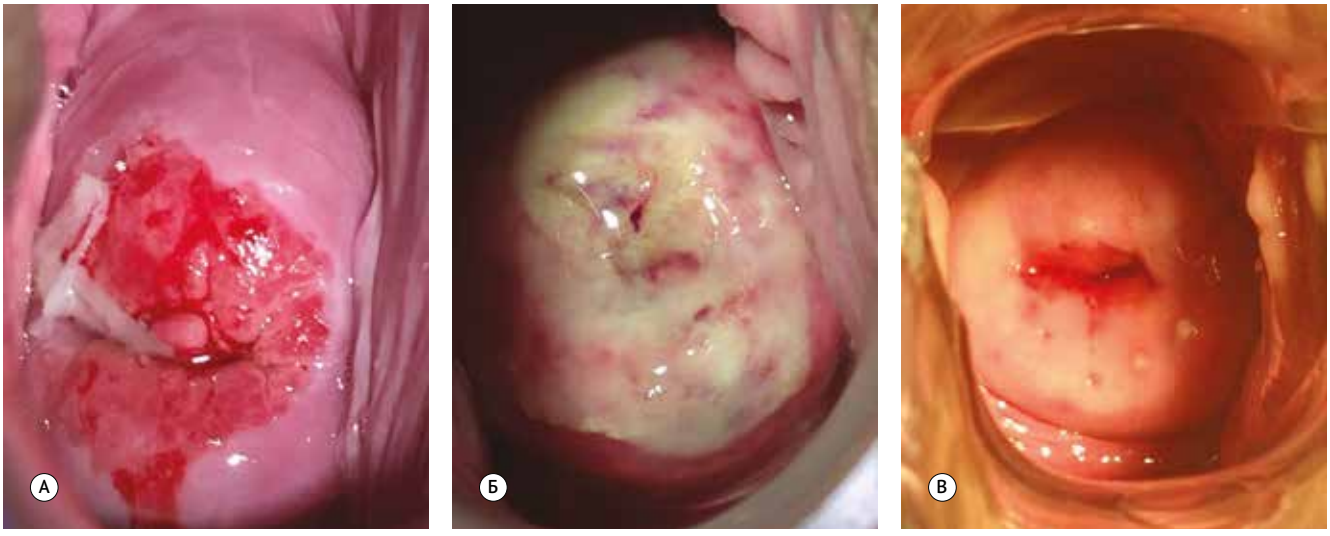
На основании результатов гистологического исследования удаленного при Leep-биопсии материала шейки матки установлено сочетание ОЭШМ с хроническим цервицитом (в 100% в обеих группах), эндоцервикозом (1Б-группа – n = 36 (59,0%); 2Б-группа – n = 30 (63,8%), p = 0,61), наботовыми кистами (соответственно, в 72,1 и 76,6% наблюдений, p = 0,60). В каждом 3-м препарате морфологически определялся паракератоз (n = 20 (32,8%) и n = 16 (34,0%), p = 0,89), а в каждом 4-м – акантоз и койлоцитоз (n = 15 (24,6%) и n = 12 (25,5%), p = 0,91). Несколько чаще при описании гистопрепаратов во 2Б-группе фиксировались гиперкератоз (в 1,5 раза: в 1Б-группе – n = 20 (42,6%) против n = 17 (27,9%) – во 2Б-группе, p = 0,11), лейкоплакия (в 1,3 раза: n = 8 (17,0%) против n = 8 (13,1%), p = 0,57) и сосудистая пролиферация (в 2 раза: n = 6 (12,8%) против n = 4 (6,6%), p = 0,27), но при отсутствии значимых межгрупповых различий. Однако удельный вес верификации цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени (CIn I) по результатам гистоанализа у пациенток 2Б-группы (n = 29; 61,7%) существенно превышал (в 2 раза) данные 1Б-группы (n = 19; 31,1%, p = 0,002).

Рисунок 1. Динамика репаративного процесса на шейке матки в 1Б-группе
Figure 1. Dynamics of the reparative process on the cervix in group 1B



а) до лечения; б) 7-е сут. после Leep-биопсии; в) полный эффект эпителизации через 5 нед. после Leep-биопсии
a) before treatment; b) on the 7th day after the Leep biopsy; c) the full effect of epithelization 5 weeks after the Leep biopsy

Рисунок 2. Динамика репаративного процесса на шейке матки во 2Б-группе
Figure 2. Dynamics of the reparative process on the cervix in group 2B



а) до лечения; б) 7-е сут. после Leep-биопсии; в) неполный эффект эпителизации через 8 нед. после Leep-биопсии
a) before treatment; b) on the 7th day after Leep biopsy; c) incomplete epithelization effect 8 weeks after Leep biopsy

Динамическое наблюдение участниц исследования в течение последующих 2 лет позволило констатировать отсутствие рецидива цервикальной патологии в 1-й группе, а во 2-й – частота рецидива заболеваний шейки матки составила 34,0% (n = 17).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, лечение любого заболевания будет являться эффективным в том случае, если оно обосновано с позиции этиопатогенеза. Результаты нашего исследования еще раз наглядно продемонстрировали тесную связь ЭШМ с очагами хронического воспалительного процесса, возбудителями урогенитальных инфекций, в т. ч. с *Human papillomavirus*, и дисбиотическими нарушениями вагинальной микробиоты, что непосредственно отражается на качестве жизни женщин, создавая проблемы с реализацией репродуктивной функции [19, 20, 22, 24]. Следует отметить, что именно с длительным воздействием микробного или вирусного инфекта, стимулирующего процессы клеточного атипизма при доброкачественных заболеваниях шейки матки, некоторые ученые связывают появление аномальных цито- и кольпоскопических картин [25–27], которые встречались в нашем исследовании практически у всех больных с ОЭШМ.

Не менее важным является факт выявленных нами нарушений локального иммунного статуса и усиленной васкуляризации шейки матки у больных с эктропионом. При ОЭШМ установлено существенное возрастание концентраций интерлейкинов IL-8 – в 2,6 раза; IL-1b – в 13 раз; IL-6 – в 20 раз, при недостаточном увеличении IL-10 – в 1,7 раза, что свидетельствует о преобладании

Th1-цитокинов и угнетении локальной противовоспалительной активности. Более выраженные изменения IL-6 при ОЭШМ мы связываем с местным иммунным ответом на воздействие повреждающих факторов на шейку матки. Согласно существующим публикациям, повышение продукции провоспалительных цитокинов в слизи цервикального канала в большей степени ассоциируется с цервицитом [28–30]. К сожалению, на сегодняшний день мы не нашли источников литературы, посвященных анализу особенностей гемодинамики в сосудах центральной зоны шейки матки у больных с ОЭШМ. В работе S. Cotarcea et al. представлены данные ультразвукового мониторинга при лечении 45 пациенток с ОЭШМ, при этом авторы, изучая показатели допплерометрии только в маточных артериях, не выявили значимых изменений [31]. В то же время увеличение индексов периферического сопротивления в маточных артериях и ускорение шеечной перфузии большинство исследователей относят к маркерам злокачественного новообразования [32, 33].

На основании полученных данных корреляционного анализа мы сделали вывод о том, что увеличение скорости кровотока в сосудах шейки матки повлечет за собой дальнейшее повышение локальных интерлейкинов, способствуя прогрессированию воспалительного процесса, повышая риск развития дисплазии и цервикального рака. При этом было высказано предположение, что при устранении инфекционного патогена и коррекции общих и местных иммунных нарушений можно рассчитывать на восстановление васкуляризации и шеечной перфузии, обеспечивая благоприятные условия для эпителизации шейки матки после использования хирургических методов лечения.

В процессе выполнения настоящей работы была прослежена недостаточная эффективность общепринятых лечебных мероприятий при подготовке шейки матки к Leep-биопсии. Доказано, что эмпирическая антибактериальная, противовирусная терапия и санация влагалища при осложненном течении ЭШМ (в сочетании с эндоцервицитом) приводит к временному купированию воспалительного процесса, обострение которого развивается после выполнения хирургического вмешательства и сопровождается повышением продукции локальных цитокинов в ответ на потенцирующее влияние операционной травмы [34]. Кроме того, использование стандартных подходов при лечении ОЭШМ не оказывает позитивного влияния на имеющиеся при данной патологии нарушения гемодинамики в сосудах шейки матки и изменения локального иммунного статуса, увеличивая в два раза вероятность возникновения CIn I по результатам гистологического исследования. Следует признать, что за последние годы предложено немало дополнительных способов лечения доброкачественных заболеваний шейки матки [35–39].

Отличительный признак нашего способа лечения – четкая последовательность сочетанных лечебных мероприятий по воздействию на этиологические и патогенетические факторы возникновения ОЭШМ: на I этапе – элиминация микробного и вирусного патогена в комбинации с иммуномодулирующей терапией, на II этапе – электрохирургическое лечение шейки матки (Leep-биопсия – при сохранении аномальных цито- и/или кольпоскопической картины) и восстановление локального иммунного статуса на 3, 5 и 7-е сут. с использованием препарата Галавит (100 мг сухого вещества), растворенного в 5 мл Мирамистина.

Необходимо подчеркнуть известные положительные эффекты препарата Галавит – иммуномодулирующий и противовоспалительный – за счет обратимого (на 6–8 ч) подавления избыточного синтеза интерлейкина-1, фактора некроза опухоли и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода гиперактивированными макрофагами, которые определяют степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации. Также известно, что препарат обладает стимулирующим влиянием на бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям.

Сравнительный анализ параметров лабораторно-инструментального контроля при использовании различных вариантов лечения пациенток с ОЭШМ показал, что дополнительное назначение препарата Галавит на первом этапе комплексной терапии не только позволяет надежно купировать признаки воспалительного процесса половых органов за счет потенцирования действия антимикробных и противовирусных препаратов, но и способствует восстановлению синтеза локальных цитокинов и васкуляризации шейки матки, сохраняя стойкий положительный эффект даже после выполнения хирургического вмешательства. Вместе с тем при местном использовании Галавита в комбинации с антисептическим раствором на II этапе лечения ОЭШМ нами зафиксирован новый дополнительный эффект препарата – ускорение репаративных процессов на шейке матки после электрохирургического воздействия.

ВЫВОДЫ

ОЭШМ сочетается с цервицитом (100%), цитологической картиной типа ASCUS (более 60%) и NILM (более 25%), появлением аномальных кольпоскопических признаков (100%), дисбалансом локальной иммунной системы с преобладанием Th1-цитокинов, способствующих усилению васкуляризации и шеечной перфузии, что диктует необходимость детального обследования и комплексного лечения.

Применение разработанного способа двухэтапной комплексной терапии ОЭШМ, основанной на дополнительном назначении и на первом, и на втором этапах иммуномодулирующего и противовоспалительного препарата Галавит, повышает эффективность лечения за счет последовательного и адекватного воздействия на причину и следствие патологических изменений на шейке матки, позволяет предотвратить осложнения после Leep-биопсии, ускорить процессы эпителизации на 30,6% и избежать рецидива цервикальной патологии.

Поступила / Received 23.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2021
Принята в печать / Accepted 16.08.2021

Список литературы

1. Боровкова Л.В., Ионова Е.В., Игнатьев А.А. Ранняя диагностика заболеваний шейки матки *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(4):28–34. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-28-34.
2. Короленкова Л.И., Завольская Ж.А., Лешкина Г.В. Новые возможности молекулярного тестирования в цервикальном скрининге и ранней диагностике предрака и рака шейки матки (по материалам клинических рекомендаций «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» Минздрава России от 2020 года). *Медицинский оппонент*. 2020;(3):2–18. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44641173.
3. Баяндина Н.Н., Славнова Е.Н. Возможности применения цифровых технологий в цитологической диагностике патологии шейки матки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021;10(3):11–18. https://doi.org/10.17116/onkolog20211003111.
4. Ma Y., Xu T., Huang X., Wang X., Li C., Jerwick J. et al. Computer-Aided Diagnosis of Label-Free 3-D Optical Coherence Microscopy Images of Human Cervical Tissue. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019;66(9):2447–2456. https://doi.org/10.1109/tbme.2018.2890167.
5. Роговская С.И. *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция*. 2-е изд. М.: Status Praesens; 2016. 832 с.
6. Хворостухина Н.Ф., Михеева Ю.В., Новичков Д.А., Столярова У.В., Романовская А.В. Анализ причин рецидивирования эктопии шейки матки после коагуляции. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10–3):562–566. Режим доступа: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35464.
7. Михеева Ю.В., Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А. Современный подход к лечению осложненной эктопии шейки матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(2):24–31. https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031.
8. Мазур Ю.Ю., Пирогова В.И., Кузь Н.Н. Оценка состояния биоценоза влагалища у пациенток с рецидивом эктопии цилиндрического эпителия шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека. *Здоровье женщины*. 2018;(6):37–41. https://doi.org/10.15574/HW.2018.132.37.
9. Junior J.E., Giraldo P.C., Gonçalves A.K., do Amaral R.L., Linhares I.M. Uterine cervical ectopy during reproductive age: cytological and microbiological findings. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(5):401–404. https://doi.org/10.1002/dc.23053.
10. Koblosh N.D. Features microecology genital tract in women of reproductive age with benign cervical pathology. *Lik Sprava*. 2015;(7–8):98–104. (In Ukrainian). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491159/
11. Kleppa E., Holmen S.D., Lillebø K., Kjetland E.F., Gundersen S.G., Taylor M. et al. Cervical ectopy: associations with sexually transmitted infections and HIV. A cross-sectional study of high school students in rural South Africa. *Sex Transm Infect*. 2015;91(2):124–129. https://doi.org/10.1136/sextrans-2014-051674.
12. Pirtea L., Grigoraş D., Matusz P., Pirtea M., Moleriu L., Tudor A. et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg*. 2016;16(1):70. https://doi.org/10.1186/s12893-016-0185-7.
13. Wohlmeister D., Vianna D.R., Helfer V.E., Gimenes F., Consolaro M.E., Barcellos R.B. et al. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(2):106-113. https://doi.org/10.1590/0074-02760150330.
14. Zanotta N., Tornesello M.L., Annunziata C., Stellato G., Buonaguro F.M., Comar M. Candidate Soluble Immune Mediators in Young Women with High-Risk Human Papillomavirus Infection: High Expression of Chemokines Promoting Angiogenesis and Cell Proliferation. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151851. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151851.
15. Macios A., Didkowska J., Wojciechowska U., Komerska K., Glińska P., Kamiński M.F., Nowakowski A. Risk factors of cervical cancer after a negative cytological diagnosis in Polish cervical cancer screening programme. *Cancer Med*. 2021;10(10):3449–3460. https://doi.org/10.1002/cam4.3857.
16. Aggarwal P., Ben Amor A. Cervical Ectropion. 2020. In*: StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560709/
17. Wright K.O., Mohammed A.S., Salisu-Olatunji O., Kuyinu Y.A. Cervical Ectropion and Intra-Uterine Contraceptive Device (IUCD): a five-year retrospective study of family planning clients of a tertiary health institution in Lagos Nigeria. *BMC Res Notes*. 2014;7:946. https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-946.
18. Фириченко С.В., Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Студеная Л.Б., Казенашев В.В. Некрасивая шейка матки. Что делать? (Кольпоскопическая картина без признаков ВПЧ-ассоциированного поражения). *Гинекология*. 2013;15(4):39–44. Режим доступа: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28241.
19. Yildiz S., Alay I., Eren E., Karaca I., Gultekin G., Kaya C., Cengiz H. The impact of cryotherapy for symptomatic cervical ectropion on female sexual function and quality of life. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(5):815–820. http://doi.org/10.1080/01443615.2020.1803243.
20. Mitchell L., King M., Brillhart H., Goldstein A. Cervical Ectropion May Be a Cause of Desquamative Inflammatory Vaginitis. *Sex Med*. 2017;5(3):e212–e214. https://doi.org/10.1016/j.esxm.2017.03.001.
21. Манухин И.Б. Последний форпост шейка матки как «врата» репродуктивной системы: вклад в механизм преждевременных родов. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019;(1):89–96. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39240595.
22. Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Михеева Ю.В. *Эктропион шейки матки*. Саратов: СГМУ им. В.И. Разумовского; 2020. 144 с. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44646340.
23. Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Михеева Ю.В., Столярова У.В., Степанова Н.Н. *Способ лечения эктопии шейки матки*. Патент на изобретение RU 2568768 C1, 20.11.2015. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37459138.
24. Галиева Г.Д., Кокарева В.В., Абилова Н.А.К. Роль инфекций в развитии патологии шейки матки у пациенток репродуктивного возраста. *Ростовский научный журнал*. 2018;(11):222–227. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36511440
25. Somé O.R., Zongo N., Ka S., Wardini R., Dem A. Pap smear for mass screening: Results of an African experiment. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016;44(6):336–340. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.04.006.
26. Paunovic V., Konevic S., Paunovic T. Association of human papillomavirus infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low and high-grade lesions of the cervix. *J BUON*. 2016;21(3):659–665. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569087/
27. Liu A.H., Gold M.A., Schiffman M., Smith K.M., Zuna R.E., Dunn S.T. et al. Comparison of Colposcopic Impression Based on Live Colposcopy and Evaluation of Static Digital Images. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(2):154–161. https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000194.
28. Грибова С.Н., Захарова Н.Б., Хворостухина Н.Ф., Михеева Ю.В. Состояние локальной иммунной системы шейки матки при хроническом неспецифическом цервиците у женщин репродуктивного возраста. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(4):362. Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=20944.
29. Михеева Ю.В., Хворостухина Н.Ф., Захарова Н.Б., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Особенности синтеза цитокинов при различных формах эктопии шейки матки. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;(9–1):73–74. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26561502
30. Ning Y.M., Wang Y., Lü L., Li R.L., Liu C.J., Jiang Y.J., Zhu X.Z. Pathogenesis and clinical significance of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in cervicitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(24):1684–1686. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19957526.
31. Cotarcea S., Stefanescu C., Adam G., Voicu C., Cara M., Comanescu A. et al. The Importance of Ultrasound Monitoring of the Normal and Lesional Cervical Ectropion Treatment. *Curr Health Sci J*. 2016;42(2):188–196. https://doi.org/10.12865/chsj.42.02.11.
32. Liang H., Fu M., Liu F.M., Song L., Li P., Zhou J. Transvaginal three-dimensional color power Doppler ultrasound and cervical MVD measurement in the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(14):1979–1984. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25027335.
33. Doğan O., Pulatoğlu Ç., Başbuğ A., Ellibeş Kaya A., Yassa M. Discriminating Performance of Early Uterine and Cervical Artery Pulsatility and Resistivity In Pre-Invasive Cervical Lesions. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2018;52(3):206–211. https://doi.org/10.14744/semb.2018.07769.
34. Салов И.А., Шехтер М.С., Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф., Михайлова Ю.В. Влияние изменений линейной скорости кровотока в маточных артериях на состояние иммунной системы при раке шейки матки. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):166a. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13862384.
35. Таран О.А., Лобастова Т.В., Сторожук М.С. Эффективность применения вагинальных суппозиториев на основе хлорофиллипта экстракта у пациенток после хирургического лечения эктопии шейки матки. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015;(2):52–57. Режим доступа: https://rz.recipe.by/ru/?editions=2015-38-n2&group_id=item_0&article_id=line_5.
36. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Хирургическое и послеоперационное лечение патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(1):11–19. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-11-19.
37. Каунов Л.А., Герасимов А.М., Малышкина А.И., Николаенкова А.Ю., Андреев К.П. Эффективность различных видов криохирургического лечения у больных с доброкачественной патологией шейки матки. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2020;25(3–4):87–90. Режим доступа: https://vestnik-ivgma.ru/attachments/735?locale=ru.
38. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Джиджихия Л.К., Баранов И.И., Джавахишвили М.Г. CIn II: современные направления в диагностике и лечении. *Акушерство и гинекология*. 2020;(1 прил.):18–25. https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.18-25.
39. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Асатурова А.В., Андреев А.О., Перемыкина А.В., Пронина В.А. Современные представления о предикторах и методах профилактики рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии после петлевой электроэксцизии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(12):81–88. https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.81-88.

References

1. Borovkova L.V, Ionova E.V., Ignatev A.A. Early diagnosis of cervical diseases. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;18(4):28–34. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-28-34.
2. Korolenkova L.I., Zavolskaya Zh.A., Leshkina G.V. New opportunities of molecular testing in cervical screening and early diagnosis of cin and cervical cancer (based on the 2020 clinical guidelines of the rf Ministry of Healthcare "Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion"). *Medicinskij opponent = Medical Opponent.* 2020;(3):2–18. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44641173.
3. Bayandina N.N., Slavnova E.N. Possibilities of using digital technologies in the cytological diagnosis of cervical pathology. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(3):11–18. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/onkolog20211003111.
4. Ma Y., Xu T., Huang X., Wang X., Li C., Jerwick J. et al. Computer-Aided Diagnosis of Label-Free 3-D Optical Coherence Microscopy Images of Human Cervical Tissue. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019;66(9):2447–2456. https://doi.org/10.1109/tbme.2018.2890167.
5. Rogovskaya S.I. *The cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction*. 2nd ed. Moscow: Status Praesens; 2016. 832 p. (In Russ.)
6. Khvorostukhina N.F., Mikheeva Y.V., Novichkov D.A., Stolyarova U.V., Romanovskaya A.V. Analisis of causes of relapse of cervix ectopia after coagulation. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*. 2014;(10–3):562–566. (In Russ.) Available at: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35464.
7. Mikheeva Y.V., Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. A modern approach to the treatment of complicated ectopia of the cervix. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(2):24–31. (In Russ.) https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031.
8. Mazur Yu.Yu., Pyrohova V.I., Kuz N.M. Vaginal biocenosis state assessment in patients with cervical ectopy relapse in the conditions of human papillomavirus infection. *Zdorove zhenshchiny = Health of Woman.* 2018;(6):37–41. (In Russ.) https://doi.org/10.15574/HW.2018.132.37.
9. Junior J.E., Giraldo P.C., Gonçalves A.K., do Amaral R.L., Linhares I.M. Uterine cervical ectopy during reproductive age: cytological and microbiological findings. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(5):401–404. https://doi.org/10.1002/dc.23053.
10. Koblosh N.D. Features microecology genital tract in women of reproductive age with benign cervical pathology. *Lik Sprava*. 2015;(7–8):98–104. (In Ukrainian). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491159/
11. Kleppa E., Holmen S.D., Lillebø K., Kjetland E.F., Gundersen S.G., Taylor M. et al. Cervical ectopy: associations with sexually transmitted infections and HIV. A cross-sectional study of high school students in rural South Africa. *Sex Transm Infect*. 2015;91(2):124–129. https://doi.org/10.1136/sextrans-2014-051674.
12. Pirtea L., Grigoraş D., Matusz P., Pirtea M., Moleriu L., Tudor A. et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surg*. 2016;16(1):70. https://doi.org/10.1186/s12893-016-0185-7.
13. Wohlmeister D., Vianna D.R., Helfer V.E., Gimenes F., Consolaro M.E., Barcellos R.B. et al. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(2):106-113. https://doi.org/10.1590/0074-02760150330.
14. Zanotta N., Tornesello M.L., Annunziata C., Stellato G., Buonaguro F.M., Comar M. Candidate Soluble Immune Mediators in Young Women with High-Risk Human Papillomavirus Infection: High Expression of Chemokines Promoting Angiogenesis and Cell Proliferation. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151851. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151851.
15. Macios A., Didkowska J., Wojciechowska U., Komerska K., Glińska P., Kamiński M.F., Nowakowski A. Risk factors of cervical cancer after a negative cytological diagnosis in Polish cervical cancer screening programme. *Cancer Med*. 2021;10(10):3449–3460. https://doi.org/10.1002/cam4.3857.
16. Aggarwal P., Ben Amor A. Cervical Ectropion. 2020. In*: StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560709/
17. Wright K.O., Mohammed A.S., Salisu-Olatunji O., Kuyinu Y.A. Cervical Ectropion and Intra-Uterine Contraceptive Device (IUCD): a five-year retrospective study of family planning clients of a tertiary health institution in Lagos Nigeria. *BMC Res Notes.* 2014;7:946. https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-946.
18. Firichenko S.V., Manoukhin I.B., Minkina G.N., Studyonaya L.B., Kazenashev V.V. Ugly cervix. what to do? (Colposcopic pattern with no signs of HPV-associated lesions). *Ginekologiya = Ginecology*. 2013;15(4):39–44. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28241.
19. Yildiz S., Alay I., Eren E., Karaca I., Gultekin G., Kaya C., Cengiz H. The impact of cryotherapy for symptomatic cervical ectropion on female sexual function and quality of life. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(5):815–820. http://doi.org/10.1080/01443615.2020.1803243.
20. Mitchell L., King M., Brillhart H., Goldstein A. Cervical Ectropion May Be a Cause of Desquamative Inflammatory Vaginitis. *Sex Med*. 2017;5(3):e212–e214. https://doi.org/10.1016/j.esxm.2017.03.001.
21. Manukhin I.B. The last outpost of the cervix as the "gate" of the reproductive system: a contribution to the mechanism of premature birth. The condition is getting worse. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyj brak = StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriages.* 2019;(1):89–96. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39240595
22. Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A., Mikheeva Y.V. *Ectropion of the cervix*. Saratov: Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 2020. 144 p. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44646340.
23. Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A., Mikheeva Ju.V., Stoljarova U.V., Stepanova N.N. *Method of treating cervical ectopia*. Patent for the invention RU 2568768 C1, 20.11.2015. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37459138.
24. Galieva G.D., Kokareva V.V., Abilova N.A. The role of infections in the development of cervical pathology in patients of reproductive age. *Rostovskij nauchnyj zhurnal = Rostov Scientific Journal.* 2018;(11):222–227. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36511440.
25. Somé O.R., Zongo N., Ka S., Wardini R., Dem A. Pap smear for mass screening: Results of an African experiment. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016;44(6):336–340. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.04.006.
26. Paunovic V., Konevic S., Paunovic T. Association of human papillomavirus infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low and high-grade lesions of the cervix. *J BUON*. 2016;21(3):659–665. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569087/
27. Liu A.H., Gold M.A., Schiffman M., Smith K.M., Zuna R.E., Dunn S.T. et al. Comparison of Colposcopic Impression Based on Live Colposcopy and Evaluation of Static Digital Images. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(2):154–161. https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000194.
28. Gribova S.N., Zakharova N.B., Khvorostukhina N.F., Mikheeva Yu.V. The state of the local immune system cervix uteri with chronic nonspecific cervicitis in women of reproductive age. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015;(4):362. (In Russ.) Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=20944.
29. Mikheeva Ju.V., Khvorostukhina N.F., Zakharova N.B., Novichkov D.A., Stepanova N.N. Features of cytokine synthesis in various forms of cervical cancer. *Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya = International Journal of Experimental Education*. 2016;(9–1):73–74. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26561502
30. Ning Y.M., Wang Y., Lü L., Li R.L., Liu C.J., Jiang Y.J., Zhu X.Z. Pathogenesis and clinical significance of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in cervicitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009;89(24):1684–1686. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19957526.
31. Cotarcea S., Stefanescu C., Adam G., Voicu C., Cara M., Comanescu A. et al. The Importance of Ultrasound Monitoring of the Normal and Lesional Cervical Ectropion Treatment. *Curr Health Sci J.* 2016;42(2):188–196. https://doi.org/10.12865/chsj.42.02.11.
32. Liang H., Fu M., Liu F.M., Song L., Li P., Zhou J. Transvaginal three-dimensional color power Doppler ultrasound and cervical MVD measurement in the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(14): 1979–1984. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25027335.
33. Doğan O., Pulatoğlu Ç., Başbuğ A., Ellibeş Kaya A., Yassa M. Discriminating Performance of Early Uterine and Cervical Artery Pulsatility and Resistivity In Pre-Invasive Cervical Lesions. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2018;52(3):206–211. https://doi.org/10.14744/semb.2018.07769.
34. Salov I.A., Shekhter M.S., Rogozhina I.E., Khvorostukhina N.F., Mikhailova Yu.V. Influence of changes in the linear velocity of blood flow in the uterine arteries on the state of the immune system in cervical cancer. *International Journal on Immunorehabilitation.* 2010;12(2):166a. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13862384.
35. Taran O., Lobastova T., Storozhuk M. The efficiency of treatment with chlorofyllipt extract vaginal suppositories in patients after surgical treatment of cervix ectopy. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe*. 2015;(2):52–57. (In Russ.) Available at: https://rz.recipe.by/ru/?editions=2015-38-n2&group_id=item_0&article_id=line_5.
36. Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Lebedev V.A. Surgical and post-operative treatment of cervical pathology associated with human papillomavirus. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(1):11–19. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-11-19.
37. Kaunov L.A., Gerasimov A.M., Malyshkina A.I., Nikolaenkova A.Yu., Andreev K.P. Effectiveness of various types of cryosurgical treatment in patients with benign uterine cervix pathology. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2020;25(3–4):87–90. (In Russ.) Available at: https://vestnik-ivgma.ru/attachments/735?locale=ru.
38. Krasnopol'skii V.I., Zarochentseva N.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Dzhidzhikhiya L.K., Baranov I.I., Dzhavakhishvili M.G. Current diagnosis and treatment of CIn II *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1 Suppl.):18–25. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.18-25.
39. Prilepskaya V.N., Bairamova G.R., Asaturova A.V., Andreyev A.O., Peremykina A.V., Pronina V.A. Current understanding of predictors and methods for preventing recurrent cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(12):81–88. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.81-88.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования — **Хворостухина Н.Ф.**
Написание текста — **Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н.**
Сбор и обработка материала — **Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Степанова Н.Н.**
Статистическая обработка — **Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А.**
Редактирование — **Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А.**

Contribution of the authors:

Study concept and design — **Nataliya F. Khvorostukhina**
Text development — **Nataliya F. Khvorostukhina, Natalya N. Stepanova**
Collection and processing of material — **Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov, Natalya N. Stepanova**
Statistical processing — **Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov**
Editing — **Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Хворостухина Наталия Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; Khvorostukhina-NF@yandex.ru
Новичков Денис Анатольевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; dnovichkov@mail.ru
Степанова Наталья Николаевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; natali1063@mail.ru

Information of authors:

Nataliya F. Khvorostukhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; Khvorostukhina-NF@yandex.ru
Denis A. Novichkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; dnovichkov@mail.ru
Natalya N. Stepanova, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; natali1063@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-23-33

Обзорная статья / Review article

Роль антиоксидантов в лечении бесплодных мужчин с варикоцеле

Т.В. Шатылко[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-3902-9236, dialectic.law@gmail.com
С.И. Гамидов[1,2], https://orcid.org/0000-0002-9128-2714, safargamidov@yandex.ru
А.Ю. Попова[1], https://orcid.org/0000-0003-1163-5602, alina-dock@yandex.ru
Т.Б. Бицоев[2], https://orcid.org/0000-0002-9690-6338, 6646362@mail.ru

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

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

Резюме

Варикоцеле является распространенным заболеванием, встречающимся у 35–40% мужчин с первичным бесплодием и у 80% мужчин – с вторичным. Нарушение микроциркуляции в яичках, возникающее на фоне варикоцеле, приводит к ишемии и гипоксии яичек, провоцирующим дегенеративные изменения всех тестикулярных клеточных популяций. Ретроградный кровоток из яичковой и кремастерных вен в гроздьевидное сплетение приводит к повышению гидростатического давления в сосудистой сети яичка и подъему температуры, а также способствует развитию асептического воспаления. Общепризнанными элементами патогенеза бесплодия, ассоциированного с варикоцеле, являются оксидативный стресс, нитрозативный стресс и гипоксия. Известно, что при достижении супрафизиологического уровня активных форм кислорода в эякуляте их концентрация нарушает структуру и функцию сперматозоидов. Поскольку оксид азота (NO) участвует в регуляции температуры тела, не исключено, что NO-зависимые механизмы вносят свой вклад в повышение температуры мошонки при варикоцеле. Физиологическая концентрация NO, создаваемая тестикулярными макрофагами, стимулирует стероидогенез в клетках Лейдига. Однако в присутствии некоторых активных форм кислорода NO может превращаться в пероксинитрит и другие сильные цитотоксические метаболиты, которые приводят к дисрегуляции синтеза тестостерона, участвующего в процессе сперматогенеза. Также проявлениями варикоцеле у бесплодных мужчин являются снижение уровня экспрессии тестикулярно-специфического белка теплового шока – HSPA2 и аномальное метилирование ДНК сперматозоидов. В связи с этим прием комбинированных антиоксидантных добавок в рамках адъювантной терапии после хирургического лечения либо в качестве самостоятельного применения в некоторых клинических случаях представляется адекватной стратегией для оптимизации фертильности у пациентов с варикоцеле. В этом обзоре мы оценили значение различных антиоксидантов, таких как витамин Е, фолиевая кислота, карнитин, инозитол, аргинин, ацетилцистеин, цинк, селен, в процессе сперматогенеза и их влияние на репродуктивную функцию при варикоцеле.

Ключевые слова: варикоцеле, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия, сперматогенез, репродуктивная функция

Для цитирования: Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Бицоев Т.Б. Роль антиоксидантов в лечении бесплодных мужчин с варикоцеле. *Медицинский совет*. 2021;(13):23–33. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-23-33.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of antioxidants in the treatment of infertile men with varicocele

Taras V. Shatylko[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-3902-9236, dialectic.law@gmail.com
Safail I. Gamidov[1,2], https://orcid.org/0000-0002-9128-2714, safargamidov@yandex.ru
Alina Yu. Popova[1], https://orcid.org/0000-0003-1163-5602, alina-dock@yandex.ru
Timur B. Bitsoev[2], https://orcid.org/0000-0002-9690-6338, 6646362@mail.ru

[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

Varicocele is a common disease that occurs in 35–40% of men with primary infertility and in 80% of men with secondary infertility Disturbance of microcirculation in the testicles, which occurs during varicocele, lead to ischemia and hypoxia of the testicles, which provoke degenerative changes in all testicular cell populations. Retrograde blood flow from the testicular vein and the external spermatic vein into pampiniform venous plexus leads to an increase of hydrostatic pressure in the testicular vascular system and rise of temperature, and it also contributes to the development of sterile inflammation. Oxidative stress, nitrosative stress, and hypoxia are generally recognized elements of the pathogenesis of infertility associated with varicocele. It is known that when the supraphysiological level of reactive oxygen species in the ejaculate is reached, their concentration disrupts the

© Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Бицоев Т.Б., 2021

structure and function of spermatozoa. Nitric oxide (NO) is involved in the regulation of body temperature, NO-dependent mechanisms may contribute to the increased scrotal temperature during varicocele. The physiological concentration of NO produced by testicular macrophages stimulates steroidogenesis in Leydig cells. However, in the presence of certain reactive oxygen species, NO can transform into peroxynitrite and other strong cytotoxic metabolites, which lead to dysregulation of testosterone synthesis involved in spermatogenesis. Also, manifestations of varicocele among infertile men have decreased expression levels of the testis-specific heat-shock protein, HSPA2, and abnormal methylation of sperm DNA. Therefore, the use of combined antioxidant supplements as part of adjuvant therapy after surgical treatment or as an independent application in some clinical cases appears to be an adequate strategy to optimize fertility in patients with varicocele. In this review, we evaluated the importance of various antioxidants, such as vitamin E, folic acid, carnitine, inositol, arginine, acetylcysteine, zinc, selenium in spermatogenesis and their effect on reproductive function during varicocele.

Keywords: varicocele, oxidative stress, antioxidant therapy, spermatogenesis, reproductive function

For citation: Shatylko T.V., Gamidov S.I., Popova A.Yu., Bitsoev T.B. The role of antioxidants in the treatment of infertile men with varicocele. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):23–33. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-23-33.

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

ВВЕДЕНИЕ

Варикоцеле является распространенным состоянием, встречающимся у 10–20% мужчин в общей популяции. У мужчин с первичным бесплодием этот показатель составляет 35–40%, а у мужчин из пар с вторичным бесплодием может достигать и 80% [1]. При этом стоит помнить, что мужчины с клиническим варикоцеле могут не иметь проблем с наступлением спонтанной беременности в браке [2]. С возрастом встречаемость варикоцеле возрастает, что характерно для сосудистой патологии. Каждые 10 лет вероятность наличия варикоцеле у мужчины возрастает на 10% [3]. Нередко оно диагностируется в подростковом возрасте и со временем прогрессирует. Варикоцеле, прооперированное в детстве или во взрослом возрасте, нередко рецидивирует [4]. Причем репродуктивный потенциал и наступление естественной беременности после повторной варикоцелэктомии напрямую зависят от метода хирургического лечения, после которого произошел рецидив [5]. Чаще всего при первичной диагностике выявляется именно левостороннее варикоцеле [6]. До сих пор многие специалисты считают, что оно встречается исключительно слева. Однако на фоне варикоцеле может наблюдаться дисфункция обоих яичек и, соответственно, бесплодие [7, 8]. Детальные ангиографические исследования установили, что у 84% пациентов варикоцеле является двусторонним, причем венозные коллатерали и шунты на разных уровнях встречались с одинаковой частотой как слева, так и справа [9]. Это может объяснить меньшую эффективность односторонней варикоцелэктомии. Более явная манифестация варикоцеле с левой стороны может быть обусловлена большей линейной протяженностью венозных сосудов. Нарушение микроциркуляции в яичке приводит к ишемии и гипоксии, провоцирующим дегенеративные изменения всех тестикулярных клеточных популяций, включая герминальный эпителий. Ретроградный кровоток из яичковой и кремастерных вен в гроздьевидное сплетение приводит к повышению гидростатического давления в сосудистой сети яичка и подъему температуры, а также способствует развитию асептического воспаления [8, 10]. Структурные и биохимические изменения с постепенным истощением клеток сперматогенеза способны привести к олигозооспермии или даже азооспермии [11]. Гипотетически варикоцеле может нарушать люмикринную регуляцию семявыносящего протока и добавочных половых желез, что отражается на объеме эякулята [12]. Известно, что при длительно существующем выраженном варикоцеле изменяется и объем яичек. Общепризнанными элементами патогенеза бесплодия, ассоциированного с варикоцеле, являются оксидативный стресс, нитрозативный стресс и гипоксия [13–17].

ВАРИКОЦЕЛЕ И АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА И АЗОТА

Активные формы кислорода (АФК) участвуют практически во всех физиологических процессах, сопровождающих сперматогенез и созревание сперматозоидов. В оптимальной концентрации они необходимы для пролиферации сперматогоний и созревания поздних герминальных клеток: от диплоидных до гаплоидных. Однако при достижении супрафизиологического уровня их концентрация нарушает структуру и функцию сперматозоидов [18]. Кроме того, оксидативный стресс является основным этиологическим фактором повреждения генетического материала сперматозоидов [19].

Избыток АФК является одним из проявлений варикоцеле, что продемонстрировали экспериментальные исследования на животных и клинические исследования с участием человека [20, 21]. В связи с этим довольно большое количество исследований было посвящено оценке роли антиоксидантов у пациентов с бесплодием на фоне варикоцеле. Некоторые из работ были выполнены на животных моделях с индуцированным варикоцеле. Ингредиенты антиоксидантных добавок, дозы, продолжительность терапии и оцениваемые параметры – все это разнилось между исследованиями, но несмотря на это, можно сделать вывод о наличии положительного влияния антиоксидантов на сперматогенез, показатели стандарт-

ной спермограммы и продвинутых спермиологических тестов [22, 23].

С целью количественной оценки выраженности оксидативного стресса оцениваются разнообразные маркеры, включая активность естественных ферментных антиоксидантных систем и содержание молекул, участвующих в работе неферментных антиоксидантных систем. Также проводится оценка общей антиоксидантной активности и тиолового статуса. Снижение антиоксидантной активности и содержания неферментных антиоксидантов наблюдалось при сравнении с группой контроля без варикоцеле в исследованиях как на животных, так и с людьми. Продемонстрировано окислительное повреждение структурных элементов тестикулярной ткани и сперматозоидов [23–27]. В связи с этим антиоксидантная терапия представляется адекватной стратегией для оптимизации фертильности у пациентов с варикоцеле. Сообщается также о положительном эффекте от назначения антиоксидантов после варикоцелэктомии в виде адъювантной терапии [28]. Более того, оксидативный стресс зачастую скрывается под маской другого состояния, и поэтому стандартное лечение без сопутствующей коррекции оксидативного стресса не всегда приводит к желаемому результату [29].

Избыток активных форм азота (АФА), таких как нитрозилированные молекулы, также встречается у пациентов с варикоцеле. Например, было показано значительно более высокое содержание оксида азота (NO) в плазме крови, полученной из яичковой и кубитальной вен, по сравнению с фертильными субъектами без варикоцеле [15, 16]. У лабораторных животных с индуцированным варикоцеле активность NO-синтазы в клетках Лейдига была повышена. При этом была отмечена корреляция между уровнем NO в семенной вене и NO-опосредованным стрессом тестикулярной ткани [30]. Поскольку NO участвует в регуляции температуры тела, не исключено, что NO-зависимые механизмы вносят свой вклад в повышение температуры мошонки при варикоцеле. Оксид азота может даже усугублять варикоцеле, выступая в роли вазодилататора для яичковой вены [31]. Таким образом, формируется порочный круг с повышением температуры в мошонке, накоплением АФК и АФА, а также повреждением клеточных элементов яичек [32].

Гипоксия, характерная для варикоцеле, также провоцирует генерацию NO, что является компенсаторным механизмом [33]. В присутствии некоторых АФК, таких как супероксид-анион, NO может превращаться в пероксинитрит, являющийся сильным цитотоксическим метаболитом [34]. Физиологическая концентрация NO, создаваемая тестикулярными макрофагами, стимулирует стероидогенез в клетках Лейдига [35]. Таким образом, избыточная конверсия NO в пероксинитрит и другие продукты может приводить к дисрегуляции синтеза тестостерона, от которого зависит активность сперматогенеза. АФА являются важным элементом патогенеза бесплодия, ассоциированного с варикоцеле. На этот патогенетический фактор тоже может повлиять антиоксидантная терапия. Однако разные антиоксидантные молекулы могут обладать неодинаковой активностью в отношении АФК или АФА. Так, известно, что α-токоферол и γ-токоферол избирательно действуют на АФК и АФА соответственно [36, 37].

ЭКСПРЕССИЯ ТЕСТИКУЛЯРНЫХ БЕЛКОВ ТЕПЛОВОГО ШОКА ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

Одним из клеточных защитных механизмов при различных воздействиях является экспрессия белков-шаперонов из семейства белков теплового шока [38]. Установлено, что шапероны являются элементом синаптонемного комплекса [39]. Также они регулируют укладку и обратное раскручивание вторичной структуры белка на разных этапах клеточного цикла [40]. Поддержка целостности клеточной ДНК также является одной из функций белков теплового шока [41]. Один из белков этого семейства – HSPA2 (Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 2) – является тестикулярно-специфическим. Снижение уровня экспрессии HSPA2 выявлено у бесплодных мужчин в сравнении с фертильными [42, 43]. Низкая экспрессия белков теплового шока в яичках была ассоциирована с различными репродуктивными нарушениями, включая олигозооспермию и азооспермию [44]. Также снижение экспрессии шаперонов сопровождает хромосомные аномалии сперматозоидов и повышение фрагментации их ДНК [41]. Была продемонстрирована связь этой протеомной аномалии с тератозооспермией, ассоциированной с ретенцией цитоплазматической капли, и низкой способностью связываться с блестящей оболочкой ооцита [45, 46]. Нет ничего удивительного в том, что все это сказывается на результативности протоколов вспомогательных репродуктивных технологий. Так, Y. Tian et al. сообщили о низкой тестикулярной экспрессии HSPA2 у мужчин, чьи сперматозоиды давали низкую частоту фертилизации в результате интрацитоплазматической инъекции (ICSI) [47].

В эксперименте на животных с индуцированным варикоцеле было показано, что снижение экспрессии Hsp70–2 (ортолог HSPA2 у крыс) сопровождается альтерацией эндокринного статуса и критическим снижением суммарной антиоксидантной активности [48]. Также одно из исследований на животных предполагает, что Hsp70–2 играет важную роль в регуляции температуры органов мошонки [49].

M.H. Nasr-Esfahani et al., приняв во внимание роль шаперонов в укладке вторичной структуры белка и значение протаминов в упаковке ДНК сперматозоидов, сравнили экспрессию HSPA2, конденсацию хроматина и целостность ДНК сперматозоидов до и после хирургического лечения варикоцеле 2–3-й степени [50]. Варикоцелэктомия приводила к купированию локальной гипертермии, что сопровождалось up-регуляцией экспрессии HSPA2 и более качественной упаковкой ядерного материала сперматозоида, вероятно, из-за оптимизации процессов укладки белка. Белок теплового шока HSPA2 играет значимую роль в патофизиологии бесплодия при варикоцеле.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АЛЬТЕРАЦИИ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

Клеткой с самым выраженным метилированием ДНК у млекопитающих является сперматозоид. После оплодотворения ооцит выполняет селективное деметилирование хроматина сперматозоида перед слиянием двух пронуклеусов, тем самым устанавливая специфические паттерны метилирования отцовской и материнской ДНК, влияющие на эмбриональное развитие. Любая альтерация отцовской эпигенетической информации может нанести вред формирующемуся плоду или здоровью потомства в будущих поколениях. Оксидативный стресс является известным драйвером метилирования ДНК [51]. В связи с этим пациенты с варикоцеле имеют повышенный риск аномального метилирования ДНК сперматозоидов. M. Bahreinian et al. продемонстрировали, что у бесплодных мужчин с варикоцеле значительно снижена степень метилирования ДНК сперматозоидов при повышении показателей фрагментации и оксидативного стресса [52]. Было также показано, что варикоцелэктомия улучшает метилирование ДНК сперматозоидов у бесплодных мужчин с олигозооспермией [53]. Окислительное повреждение ДНК, приводящее к появлению окисленного гуанозина, может снизить эффективность метилирования расположенных рядом остатков цитозина и вызвать гипометилирование [54]. Эффект АФК будет зависеть от этапа, на котором происходит экспозиция герминальных клеток. Во время сперматогенеза ядро более уязвимо, так как хроматин организован все еще по соматическому типу. Насыщение паренхимы яичка АФК при варикоцеле будет приводить к более интенсивному нарушению метилирования ДНК сперматозоидов. Во время спермиогенеза или дозревания сперматозоидов в придатке яичка высокая концентрация АФК будет приводить к гипометилированию доступных участков хроматина. Описан полиморфизм A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), более часто встречающийся у мужчин с варикоцеле, который является дополнительным генетическим фактором риска для бесплодия [55]. Позже была выявлена ассоциативная связь аллеля 1298C гена MTHFR с риском развития астенозооспермии [56].

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ НА ФОНЕ ВАРИКОЦЕЛЕ

Одним из эффективных способов коррекции вышеописанных нарушений у мужчин с варикоцеле, помимо самого хирургического лечения, является применение комбинированных антиоксидантных добавок. В отдельных случаях они могут применяться самостоятельно, например, в случае категорического отказа пациента от операции, а иногда могут применяться в составе так называемой адъювантной терапии бесплодия после хирургического лечения [57]. Учитывая безопасность, высокую эффективность и легкую доступность антиоксидантных препаратов, целесообразно их использование в качестве эмпирической терапии мужчин в процессе прегравидарной подготовки и перед участием в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [58]. Для достижения максимального эффекта предпочтительна комбинированная терапия с сочетанием разных компонентов антиоксидантной активности [59].

Жирорастворимый витамин Е является одним из компонентов подобных добавок. Это эффективный биологический антиоксидант, защищающий клетки от действия свободных радикалов. В отношении клеток мужской репродуктивной системы он служит мембранопротектором, предохраняющим сперматозоиды от воздействия АФК [60]. Дефицит витамина Е способен приводить к бесплодию у людей и животных [61]. В исследовании с включением α-токоферола в культуральную среду при экстракорпоральном оплодотворении было продемонстрировано его положительное влияние на жизнеспособность, подвижность, целостность ДНК и сохранность акросомальной реакции сперматозоидов, полученных у мужчин с тератозооспермией [62]. У крыс с индуцированным варикоцеле применение витамина Е в суточной дозе 200 МЕ на 1 кг массы тела приводило к снижению продукции АФК и улучшению апоптотического индекса [63]. Совместное применение токоферола и дексаметазона у животных на протяжении 60 дней вызывало регресс варикоцеле-индуцированных изменений в тестикулярной ткани, который коррелировал с гиперэкспрессией шаперона Hsp70–2 [64]. Похожие результаты у крыс давала комбинация витамина Е и тестостерона, повышающая суммарную антиоксидантную способность, активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [65]. При этом снижался уровень малонового диальдегида и возрастала экспрессия протективных белков теплового шока. Рандомизированное клиническое исследование показало, что прием комбинированной антиоксидантной добавки с содержанием витамина Е улучшал показатели количества и подвижности сперматозоидов после варикоцелэктомии [66].

Фолаты нужны для синтеза нуклеиновых кислот и являются значимым для сперматогенеза микронутриентом. Фолиевая кислота способна связывать свободные радикалы и подавлять перекисное окисление липидов [67]. Применение фолиевой кислоты после хирургического лечения варикоцеле приводило к более быстрому восстановлению концентрации сперматозоидов, и этот эффект усиливался при одновременном назначении сульфата цинка [68]. По сравнению с плацебо комбинация фолиевой кислоты и цинка приводила к более выраженному повышению уровня ингибина В в периферической крови после варикоцелэктомии, а также влияла на антиоксидантную активность и уровень АФК и АФА [69]. В сочетании с пентоксифиллином фолиевая кислота приводила к повышению доли морфологически нормальных сперматозоидов у мужчин с варикоцеле [70].

Карнитин является непротеиногенной аминокислотой, производной от метионина и лизина. Он участвует в окислении жирных кислот и способствует их перемещению из цитозоля в митохондрии в пределах клеток. Другой его

ролью является стабилизация клеточных мембран и борьба с повреждением, причиняемым свободными радикалами. Уровень L-карнитина в придатке яичка в 2000 раз выше, чем в сыворотке крови, а значит, он может являться важным люминальным фактором, регулирующим созревание сперматозоидов [71]. В исследовании на крысах применение карнитина (84,5 мг/кг два раза в сутки) и мелоксикама (0,6 мг/кг каждые 4 дня) на протяжении 12 нед. приводило к значительному восстановлению функциональных клеток Лейдига на фоне индуцированного варикоцеле [72]. В клиническом исследовании изучалось влияние L-карнитина и цинноксикама на показатели спермограммы у 123 пациентов с олигоастенотератозооспермией [73]. При этом у пациентов с варикоцеле через 6 мес. отмечались значительное улучшение показателей спермограммы и наступление беременности у некоторых пар. Согласно некоторым данным, применение высоких доз L-карнитина при варикоцеле может иметь сопоставимую с варикоцелэктомией результативность в плане изменений показателей спермограммы, но это мнение не является общепринятым [74].

Карбоциклический углевод инозитол иногда называют витамином B8, но это не совсем корректно, так как он может в некотором количестве синтезироваться в организме человека из глюкозы. Это соединение не является типичным компонентом антиоксидантных добавок, но в последнее время появляется в составе комбинированных препаратов для лечения мужского бесплодия. Оксидативный стресс эндоплазматического ретикулума вызывает активацию нескольких киназных систем, включая инозитол-зависимую трансмембранную киназу / эндорибонуклеазу-1 [75]. Именно стресс эндоплазматического ретикулума в недавних публикациях рассматривается как важный фактор, вызывающий нарушения сперматогенеза при варикоцеле, а значимая роль в развитии клеточного ответа на этот стресс отводится инозитол-зависимым ферментам [76]. Экспериментально установлено, что активация инозитол-зависимой системы p-IRE1α оказывает защитное действие против варикоцеле-индуцированного оксидативного повреждения яичка [77]. Протонная магнитно-резонансная спектрография выявила снижение концентрации мио-инозитола в яичках у бесплодных пациентов с варикоцеле по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту [78]. Итальянские авторы продемонстрировали, что инозитол значительно улучшает подвижность сперматозоидов при вискозипатии эякулята, но при нарушениях сперматогенеза на фоне варикоцеле работает несколько хуже [79]. Очевидно, что для достижения оптимальных результатов инозитол необходимо комбинировать с другими действующими компонентами.

В семенной жидкости в значительной концентрации содержится аминокислота аргинин, являющаяся предшественником оксида азота, важнейшей молекулы-мессенджера, участвующей в т. ч. в регуляции сперматогенеза и подвижности гамет [80]. В исследовании F.T.L. Neto et al. было зафиксировано сниженное содержание аргинина в семенной жидкости бесплодных мужчин с варикоцеле, что позволяет предположить наличие гомеостатического ответа на ишемию яичка, заключающуюся в продукции большого количества NO с повышенным потреблением аргинина [81].

Роль ацетилцистеина в терапии мужского бесплодия неоднозначна, но он может применяться с целью снижения вязкости спермы при вискозипатии и связывания АФК [82]. В рамках клинического исследования R. Jannatifar et al. применение ацетилцистеина по 600 мг в сутки приводило к улучшению по всем основным показателям спермограммы, тогда как фрагментация ДНК сперматозоидов и дефекты протаминизации встречались реже [83].

Герминальные клетки функционируют в присутствии определенной концентрации ионов цинка. Этот микроэлемент интегрируется в структуры хвоста сперматозоида во время спермиогенеза [84, 85]. Также без цинка невозможна работа супероксиддисмутазы, которая регулирует обезвреживание свободных радикалов и снижает уровень АФК [86]. Была отмечена положительная корреляция между уровнем цинка в семенной плазме и количеством сперматозоидов у пациентов с варикоцеле [87]. В одном проспективном исследовании оценивались показатели качества эякулята у 179 мужчин, наблюдавшихся с варикоцеле по крайней мере на протяжении одного года. При этом была выявлена обратная корреляция между концентрацией цинка и фрагментацией ДНК сперматозоидов [88]. H. Takihara et al. назначали сульфат цинка по 440 мг в сутки в качестве монотерапии или после выполненной варикоцелэктомии [89]. Подвижность сперматозоидов повышалась в течение 2–12 мес. терапии цинком. Частота наступления беременности в группе пациентов, получавших цинк, составила 27,7%, а в группе пациентов, которым выполнялась операция по поводу варикоцеле и назначался цинк, – 50%. Сочетание сульфата цинка и фолата повышало уровень ингибина B у пациентов, подвергшихся варикоцелэктомии [70]. Отмечено также повышение активности супероксиддисмутазы в семенной плазме на фоне применения этой комбинации [68]. В неослепленном исследовании пациентам с бесплодием на фоне варикоцеле назначали цинк по 66 мг/сут, пентоксифиллин по 1200 мг/сут и фолиевую кислоту по 5 мг/сут на 3 мес. [69]. Положительные изменения в морфологии сперматозоидов после этой терапии сохранялись по крайней мере 4 нед.

Роль селена в процессах сперматогенеза у млекопитающих обусловлена главным образом его наличием в составе двух белков: селенопротеина P и фосфолипид-гидропероксид-глутатионпероксидазы [90]. Содержание селена в семенной плазме при варикоцеле коррелирует с концентрацией, подвижностью и долей морфологически нормальных сперматозоидов [87]. Однако как дефицит, так и избыток селена могут негативно отражаться на фертильности. В лабораторных условиях у мышей наблюдались аномалии эпидидимальных сперматозоидов при диете с дефицитом селена или с его избытком [91]. В этих образцах отмечалась неполная конден-

сация хроматина и разрывы цепочек ДНК. Дело в том, что недостаток и избыток селена в равной мере приводят к усилению перекисного окисления липидов и активации NF-κB с генерацией высокого количества свободных радикалов [92, 93]. Применение селена приводило к значительному улучшению качества сперматозоидов у крыс с индуцированным варикоцеле, а также повышало активность глутатионпероксидазы, каталазы и супероксиддисмутазы [94]. Также введение селенита натрия снижало уровень малонового диальдегида и улучшало гистологическую структуру яичек у этих лабораторных животных.

Таким образом, все вышеперечисленные нутриенты могут оказать положительное влияние на репродуктивную функцию при варикоцеле, но их эффект может быть дозозависимым и более выраженным в комбинации с другими молекулами. В связи с этим оптимальным является их применение в составе комбинированных официнальных препаратов, таких как Актиферт-Андро, который на сегодняшний день является единственным средством с подобным составом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная роль в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с варикоцеле, отводится антиоксидантным препаратам в рамках адъювантной терапии после хирургического лечения либо в качестве самостоятельного применения в некоторых клинических случаях. С этой целью может быть использовано большое количество различных нутриентов, оказывающих антиоксидантное действие с другими положительными биологическими эффектами. Однако для достижения наилучшего результата предпочтительной выглядит комбинированная терапия с сочетанием разных компонентов с антиоксидантной активностью. Оптимальным вариантом является применение комбинированных официнальных препаратов, таких как Актиферт-Андро, эффективных в процессе прегравидарной подготовки и перед участием в протоколах ВРТ.

Поступила / Received 07.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 26.08.2021
Принята в печать / Accepted 26.08.2021

Список литературы

1. Alsaikhan B., Alrabeeah K., Delouya G., Zini A. Epidemiology of Varicocele. *Asian J Androl.* 2016;18(2):179–181. https://doi.org/10.4103/1008-682X.172640.
2. Андреев Р.Ю., Раснер П.И., Малхасян В.А., Фомин В.С., Пушкарь Д.Ю. Варикоцеле – что нам о нем известно? *Московский хирургический журнал.* 2019;(5):24–31. https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2019.5.24-31.
3. Levinger U., Gornish M., Gat Y., Bachar G.N. Is Varicocele Prevalence Increasing with Age? *Andrologia.* 2007;39(3):77–80. https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00766.x.
4. Rotker K., Sigman M. Recurrent Varicocele. *Asian J Androl.* 2016;18(2):229–233. https://doi.org/10.4103/1008-682X.171578.
5. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Бицоев Т.Б., Гасанов Н.Г., Маммаев Р.У. Репродуктивная функция у мужчин с рецидивами варикоцеле. *Акушерство и гинекология.* 2020;(4):176–181. https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.176-181.
6. Chung J.M., Lee S.D. Current Issues in Adolescent Varicocele: Pediatric Urological Perspectives. *World J Mens Health.* 2018;36(2):123–131. https://doi.org/10.5534/wjmh.170053.
7. Skoog S.J., Roberts K.P., Goldstein M., Pryor J.L. The Adolescent Varicocele: What's New with an Old Problem in Young Patients? *Pediatrics.* 1997;100(1):112–121. https://doi.org/10.1542/peds.100.1.112.
8. Jarow J.P. Effects of Varicocele on Male Fertility. *Hum Reprod Update.* 2001;7(1):59–64. https://doi.org/10.1093/humupd/7.1.59.
9. Gendel V., Haddadin I., Nosher J.L. Antegrade Pampiniform Plexus Venography in Recurrent Varicocele: Case Report and Anatomy Review. *World J Radiol.* 2011;3(7):194–198. https://doi.org/10.4329/wjr.v3.i7.194.
10. Kantartzi P.D., Goulis C.D., Goulis G.D., Papadimas I. Male Infertility and Varicocele: Myths and Reality. *Hippokratia.* 2007;11(3):99–104. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19582201/.
11. Will M.A., Swain J., Fode M., Sonksen J., Christman G.M., Ohl D. The Great Debate: Varicocele Treatment and Impact on Fertility. *Fertil Steril.* 2011;95(3):841–852. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.002.
12. Oliva A., Multigner L. Chronic Epididymitis and Grade III Varicocele and Their Associations with Semen Characteristics in Men Consulting for Couple Infertility. *Asian J Androl.* 2018;20(4):360–365. https://doi.org/10.4103/aja.aja_78_17/.
13. Cho C.L., Esteves S.C., Agarwal A. Novel Insights into the Pathophysiology of Varicocele and Its Association with Reactive Oxygen Species and Sperm DNA Fragmentation. *Asian J Androl.* 2016;18(2):186–193. https://doi.org/10.4103/1008-682X.170441.
14. Lorian K., Kadkhodaee M., Kianian F., Abdi A., Sadeghipour H.R., Seifi B. Oxidative Stress, Nitric Oxide and Inflammation in the Pathophysiology of Varicocele and the Effect of Hydrogen Sulfide as a Potential Treatment. *Physiol Pharmacol.* 2019;23:249–260. Available at: https://www.researchgate.net/publication/338645934_Oxidative_stress_nitric_oxide_and_inflammation_in_the_pathophysiology_of_varicocele_and_the_effect_of_hydrogen_sulfide_as_a_potential_treatment/.
15. Kahraman C.Y., Tasdemir S., Sahin I., Ozdemir E.B., Yaralı O., Ziypak T. et al. The Relationship between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene (NOS3) Polymorphisms, NOS3 Expression, and Varicocele. *Genet Testing Mol Biomarkers.* 2016;20(4):191–196. https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0294.
16. Kiziler A.R., Aydemir B., Guzel S., Yazici C.M., Gulyasar T., Malkoc E., Acar A. Comparison of before and after Varicocelectomy Levels of Trace Elements, Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine and Malondialdehyde in the Seminal Plasma and Peripheral and Spermatic Veins. *Biol Trace Elem Res.* 2015;167(2):172–178. https://doi.org/10.1007/s12011-015-0303-x.
17. Uribe P., Boguen T.F., Sanchez R., Villegas J.V. Peroxynitrite-mediated Nitrosative Stress Decreases Motility and Mitochondrial Membrane Potential in Human Spermatozoa. *Mol Hum Reprod.* 2015;21(3):237–243. https://doi.org/10.1093/molehr/gau107.
18. Guerriero G., Trocchia S., Abdel-Gawad F.K., Ciarcia G. Roles of Reactive Oxygen Species in the Spermatogenesis Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;22(5):56. https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00056.
19. Безруков Е.А., Проскура А.В. Взаимосвязь окислительного стресса и повреждения генетического материала сперматозоидов. *Проблемы репродукции.* 2016;22(6):103–109. https://doi.org/10.17116/repro2016226103-109.
20. Razi M., Sadrkhanloo R.A., Malekinejad H., Sarrafzadeh-Rezaei F. Testicular Biohistochemical Alterations Following Experimental Varicocele in Rats. *Iran J Reprod Med.* 2012;10(3):209–218. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165963.
21. Ghandehari-Alavijeh R., Tavalaee M., Zohrabi D., Foroozan-Broojeni S., Abbasi H., Nasr-Esfahani M.H. Hypoxia Pathway Has More Impact Than Inflammation Pathway on Etiology of Infertile Men with Varicocele. *Andrologia.* 2019;51(2):e13189. https://doi.org/10.1111/and.13189.
22. Wang J., Wang T., Ding W., Wu J., Wu G., Wang Y. et al. Efficacy of Antioxidant Therapy on Sperm Quality Measurements after Varicocelectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Andrologia.* 2019;51(10):e13396. https://doi.org/10.1111/and.13396.
23. Kızılay F., Altay B. Evaluation of the Effects of Antioxidant Treatment on Sperm Parameters and Pregnancy Rates in Infertile Patients after Varicocelectomy: A Randomized Controlled Trial. *Int J Impot Res.* 2019;31(6):424–431. https://doi.org/10.1038/s41443-018-0109-4.
24. Gul M., Bugday M.S., Erel O. Thiol-Disulphide Homoeostasis as an Oxidative Stress Marker in Men with Varicocele. *Andrologia.* 2018;50(4):e12982. https://doi.org/10.1111/and.12982.
25. Gok B., Gok G., Koc E., Hamidi N., Alijla A., Asil E. et al. The Change in Thiol-Disulphide Homeostasis Levels as an Oxidative Stress Marker after Varicocelectomy: Is There a Relationship with Sperm Parameters? *Andrologia.* 2020;52(3):e13515. https://doi.org/10.1111/and.13515.
26. Lu X.L., Liu J.J., Li J.T., Yang Q.A., Zhang J.M. Melatonin Therapy Adds Extra Benefit to Varicocelectomy in Terms of Sperm Parameters, Hormonal Profile and Total Antioxidant Capacity: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Andrologia.* 2018;50(6):e13033. https://doi.org/10.1111/and.13033.
27. Karna K.K., Choi B.R., Kim M.J., Kim H.K., Park J.K. The Effect of Schisandra Chinensis Baillon on Cross-Talk between Oxidative Stress, Endoplasmic

Reticulum Stress, and Mitochondrial Signaling Pathway in Testes of Varicocele-Induced SD Rat. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5785. https://doi.org/10.3390/ijms20225785.
28. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative Stress and Sperm Function: A Systematic Review on Evaluation and Management. *Arab J Urol.* 2019;17(2):87–97. https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624.
29. Кульченко Н.Г. Основные виды антиоксидантной терапии патоспермии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье.* 2018;(1):41–48. Режим доступа: https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/13555/.
30. De Stefani S., Silingardi V., Micali S., Mofferdin A., Sighinolfi M.C., Celia A. et al. Experimental Varicocele in the Rat: Early Evaluation of the Nitric Oxide Levels and Histological Alterations in the Testicular Tissue. *Andrologia.* 2005;37(4):115–118. https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2005.00660.x.
31. Ozbek E., Turkoz Y., Gokdeniz R., Davarci M., Ozugurlu F. Increased nitric Oxide Production in the Spermatic Vein of Patients with Varicocele. *Eur Urol.* 2000;37(2):172–175. https://doi.org/10.1159/000020135.
32. Reyes J.G., Farias J.G., Henríquez-Olavarrieta S., Madrid E., Parraga M., Zepeda A.B., Moreno R.D. The Hypoxic Testicle: Physiology and Pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;929285. https://doi.org/10.1155/2012/929285.
33. Allen J.D., Gow A.J. Nitrite, NO and Hypoxic Vasodilation. *Bri J Pharmacol.* 2009;158(7):1653–1654. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00447.x.
34. Jourd'heuil D., Jourd'heuil F. L., Kutchukian P.S., Musah R.A., Wink D.A., Grisham M.B. Reaction of Superoxide and Nitric Oxide with Peroxynitrite. Implications for Peroxynitrite-Mediated Oxidation Reactions *in vivo*. *J Biol Chem.* 2001;276(31):28799–28805. https://doi.org/10.1074/jbc.M102341200.
35. Hutson J.C. Physiologic Interactions between Macrophages and Leydig Cells. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231(1):1–7. https://doi.org/10.1177/153537020623100101.
36. Gharagozloo P., Gutiérrez-Adán A., Champroux A., Noblanc A., Kocer A., Calle A. et al. A Novel Antioxidant Formulation Designed to Treat Male Infertility Associated with Oxidative Stress: Promising Preclinical Evidence from Animal Models. *Hum Reprod.* 2016;31(2):252–262. https://doi.org/10.1093/humrep/dev302.
37. Pahrudin Arrozi A., Shukri S.N. S., Wan Ngah W.Z., Mohd Yusof Y.A., Ahmad Damanhuri M.H., Jagar F., Makpol S. Comparative Effects of Alpha- and Gamma-Tocopherol on Mitochondrial Functions in Alzheimer's Disease *in vitro* Model. *Sci Rep.* 2020;10(1):8962. https://doi.org/10.1038/s41598-020-65570-4.
38. Dun M.D., Aitken R.J., Nixon B. The Role of Molecular Chaperones in Spermatogenesis and the Post-Testicular Maturation of Mammalian Spermatozoa. *Hum Reprod Update.* 2012;18(4):420–435. https://doi.org/10.1093/humupd/dms009.
39. Georgopoulos C., Welch W.J. Role of the Major Heat Shock Proteins as Molecular Chaperones. *Annu Rev Cell Biol.* 1993;9:601–634. https://doi.org/10.1146/annurev.cb.09.110193.003125.
40. Craig E.A., Gambill B.D., Nelson R.J. Heat Shock Proteins: Molecular Chaperones of Protein Biogenesis. *Microbiol Rev.* 1993;57(2):402–414. https://doi.org/10.1128/mr.57.2.402-414.1993.
41. Kovanci E., Kovacs T., Moretti E., Vigue L., Bray-Ward P., Ward D.C., Huszar G. FISH Assessment of Aneuploidy Frequencies in Mature and Immature Human Spermatozoa Classified by the Absence or Presence of Cytoplasmic Retention. *Hum Reprod.* 2001;16(6):1209–1217. https://doi.org/10.1093/humrep/16.6.1209.
42. Yeşilli C., Mungan G., Seçkiner I., Akduman B., Açikgöz S., Altan K., Mungan A. Effect of Varicocelectomy on Sperm Creatine Kinase, HspA2 Chaperone Protein (Creatine Kinase-M Type), LDH, LDH-X, and Lipid Peroxidation Product Levels in Infertile Men with Varicocele. *Urology.* 2005;66(3):610–615. https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.03.078.
43. Lima S.B., Cenedeze M.A., Bertolla R.P., Filho P.A., Oehninger S., Cedenho A.P. Expression of the HSPA2 Gene in Ejaculated Spermatozoa from Adolescents with and without Varicocele. *Fertil Steri.* 2006;86(6):1659–1663. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.030.
44. Motiei M., Tavalaee M., Rabiei F., Hajihosseini R., Nasr-Esfahani M.H. Evaluation of HSPA2 in Fertile and Infertile Individuals. *Andrologia.* 2013;45(1):66–72. https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2012.01315.x.
45. Cayli S., Sakkas D., Vigue L., Demir R., Huszar G. Cellular Maturity and Apoptosis in Human Sperm: Creatine Kinase, Caspase-3 and Bcl-XL Levels in Mature and Diminished Maturity Sperm. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(5):365–372. https://doi.org/10.1093/molehr/gah050.
46. Huszar G., Ozenci C.C., Cayli S., Zavaczki Z., Hansch E., Vigue L. Hyaluronic acid Binding by Human Sperm Indicates Cellular Maturity, Viability, and Unreacted Acrosomal Status. *Fertil Steril.* 2003;79(S3):1616–1624. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00402-3.
47. Tian Y., Zhang F., Zhang X., Li L., Wang L., Shi B., Xu J. Depression of HspA2 in Human Testis Is Associated with Spermatogenic Impairment and Fertilization Rate in ICSI Treatment for Azoospermic Individuals. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(12):1687–1693. https://doi.org/10.1007/s10815-014-0360-7.
48. Gholirad S., Razi M., Hassani B.H. Tracing of Zinc and Iron in Experimentally Induced Varicocele: Correlation with Oxidative, Nitrosative and Carbonyl Stress. *Andrologia.* 2017;49(6):e12687. https://doi.org/10.1111/and.12687.
49. Sarge K.D., Cullen K.E. Regulation of Hsp Expression during Rodent Spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 1997;53(2):191–197. https://doi.org/10.1007/pl00000591.
50. Nasr-Esfahani M.H., Abbasi H., Mirhosseini Z., Ghasemi N., Razavi S., Tavalaee M. et al. Can Altered Expression of HSPA2 in Varicocele Patients Lead to Abnormal Spermatogenesis? *Int J Fertil Steril.* 2010;4(3):104–113. Available at: https://www.researchgate.net/publication/287540751_Can_Altered_Expression_of_HSPA2_in_Varicocele_Patients_Lead_to_Abnormal_Spermatogenesis.
51. Franco R., Schoneveld O., Georgakilas A.G., Panayiotidis M.I. Oxidative Stress, DNA Methylation and Carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2008;266(1):6–11. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.026.
52. Bahreinian M., Tavalaee M., Abbasi H., Kiani-Esfahani A., Shiravi A.H., Nasr-Esfahani M.H. DNA Hypomethylation Predisposes Sperm to DNA Damage in Individuals with Varicocele. *Syst Biol Reprod Med.* 2015;61(4):179–186. https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1020116.
53. Tavalaee M., Bahreinian M., Barekat F., Abbasi H., Nasr-Esfahani M.H. Effect of Varicocelectomy on Sperm Functional Characteristics and DNA Methylation. *Andrologia.* 2015;47(8):904–909. https://doi.org/10.1111/and.12345.
54. Tunc O., Tremellen K. Oxidative DNA Damage Impairs Global Sperm DNA Methylation in Infertile Men. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(9-10):537–544. https://doi.org/10.1007/s10815-009-9346-2.
55. Ucar V.B., Nami B., Acar H., Killinç M. Is Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene A1298C Polymorphism Related with Varicocele Risk? *Andrologia.* 2015;47(1):42–46. https://doi.org/10.1111/and.12229.
56. Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Х., Тарасенко Е.В. Влияние полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR на репродуктивную функцию мужчин. *Урология.* 2020;(2):66–70. https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.66-70.
57. Гамидов С.И., Попков В.М., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Королев А.Ю., Овчинников Р.И. и др. Место медикаментозной терапии в лечении мужчин с варикоцеле. *Урология.* 2018;(5):114–121. https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.114-121.
58. Ефремов Е.А., Касатонова 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. https://doi.org/10.17116/repro20182404189.
59. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Ли К.И., Гасанов Н.Г. Роль антиоксидантных молекул в терапии мужского бесплодия и подготовке мужчины к зачатию ребенка. *Медицинский совет.* 2020;(3):122–129. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-122-129.
60. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczer J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Fertility. *Cent European J Urol.* 2013;66(1):60–67. https://doi.org/10.5173/ceju.2013.01.art19.
61. Rengaraj D., Hong Y.H. Effects of Dietary Vitamin E on Fertility Functions in Poultry Species. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):9910–9921. https://doi.org/10.3390/ijms16059910.
62. Keshtgar S., Fanaei H., Bahmanpour S., Azad F., Ghannadi A., Kazeroni M. *In vitro* Effects of Alpha-Tocopherol on Teratozoospermic Semen Samples. *Andrologia.* 2012;44(S1):721–727. https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01256.x.
63. Cam K., Simsek F., Yuksel M., Turkeri L., Haklar G., Yalcin S., Akdas A. The Role of Reactive Oxygen Species and Apoptosis in the Pathogenesis of Varicocele in a Rat Model and Efficiency of Vitamin E Treatment. *Int J Androl.* 2004;27(4):228–233. https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00476.x.
64. Khosravanian H., Razi M., Farokhi F., Khosravanian N. Simultaneous Administration of Dexamethasone and Vitamin E Reversed Experimental Varicocele-Induced Impact in Testicular Tissue in Rats; Correlation with Hsp70-2 Chaperone Expression. *Int Braz J Urol.* 2015;41(4):773–790. https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.0148.
65. Khosravanian N., Razi M., Farokhi F., Khosravanian H. Testosterone and Vitamin E Administration Up-Regulated Varicocele-Reduced Hsp70-2 Protein Expression and Ameliorated Biochemical Alterations. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(3):341–354. https://doi.org/10.1007/s10815-013-0165-0.
66. Ardestani Zadeh A., Arab D., Kia N.S., Heshmati S., Amirkhalili S.N. The Role of Vitamin E – Selenium – Folic Acid Supplementation in Improving Sperm Parameters after Varicocelectomy: A Randomized Clinical Trial. *Urology J.* 2019;16(5):495–500. https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4653.
67. Joshi R., Adhikari S., Patro B.S., Chattopadhyay S., Mukherjee T. Free Radical Scavenging Behavior of Folic Acid: Evidence for Possible Antioxidant Activity. *Free Radic Biol and Med.* 2001;30(12):1390–1399. https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00543-3.
68. Azizollahi G., Azizollahi S., Babaei H., Kianinejad M., Baneshi M.R., Nematollahi-mahani S.N. Effects of Supplement Therapy on Sperm Parameters, Protamine Content and Acrosomal Integrity of

Varicocelectomized Subjects. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(4):593–599. https://doi.org/10.1007/s10815-013-9961-9.
69. Nematollahi-Mahani S.N., Azizollahi G.H., Baneshi M.R., Safari Z., Azizollahi S. Effect of Folic Acid and Zinc Sulphate on Endocrine Parameters and Seminal Antioxidant Level after Varicocelectomy. *Andrologia.* 2014;46(3):240–245. https://doi.org/10.1111/and.12067.
70. Oliva A., Dotta A., Multigner L. Pentoxifylline and Antioxidants Improve Sperm Quality in Male Patients with Varicocele. *Fertil Steril.* 2009;91(4S):1536–1539. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.024.
71. Lenzi A., Sgrò P., Salacone P., Paoli D., Gilio B., Lombardo F. et al. A placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial of the Use of Combined L-Carnitine and l-Acetyl-Carnitine Treatment in Men with Asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1578–1584. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.034.
72. Al-Rubiey F.K. Effect of L-Carnitine and Meloxicam Treatment on Testicular Leydig Cell Numbers of Varicocelized Rats. *Middle East Fertil Soc J.* 2012;17(1):47–53. https://doi.org/10.1016/j.mefs.2011.08.009.
73. Cavallini G., Ferraretti A.P., Gianaroli L., Biagiotti G., Vitali G. Cinnoxicam and L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine Treatment for Idiopathic and Varicocele-Associated Oligoasthenospermia. *J Androl.* 2004;25(5):761–772. https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02853.x.
74. Sofimajidpour H., Ghaderi E., Ganji O. Comparison of the Effects of Varicocelectomy and Oral L-Carnitine on Sperm Parameters in Infertile Men with Varicocele. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):PC07-PC10. https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18464.7557.
75. Kadowaki H., Nishitoh H. Signaling Pathways from the Endoplasmic Reticulum and Their Roles in Disease. *Genes (Basel).* 2013;4(3):306–333. https://doi.org/10.3390/genes4030306.
76. Hosseini M., Shaygannia E., Rahmani M., Eskandari A., Golsefid A.A., Tavalaee M. et al. Endoplasmic Reticulum Stress (ER Stress) and Unfolded Protein Response (UPR) Occur in a Rat Varicocele Testis Model. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;5909306. https://doi.org/10.1155/2020/5909306.
77. Soni K.K., Zhang L.T., Choi B.R., Karna K.K., You J.H., Shin Y.S. et al. Protective Effect of MOTILIPERM in Varicocele-Induced Oxidative Injury in Rat Testis by Activating Phosphorylated Inositol Requiring Kinase 1α (p-IRE1α) and Phosphorylated c-Jun N-Terminal Kinase (p-JNK) Pathways. *Pharm Biol.* 2018;56(1):94–103. https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1421672.
78. Xiropotamou O., Tsili A.C., Astrakas L., Ntorkou A., Maliakas V., Sofikitis N., Argyropoulou M.I. A Preliminary Study of the Biochemical Environment of Infertile Testes with Clinical Varicocele. *Eur J Radiol.* 2020;127:108989. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108989.
79. Scarselli F., Lobascio A.M., Terribile M., Casciani V., Greco P., Franco G. et al. Analysis of MYO-Inositol Effect on Spermatozoa Motility, in Hyper Viscous Ejaculates and in Patients with Grades II and III Varicocele. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(4):279–283. https://doi.org/10.4081/aiua.2016.4.279.
80. Agarwal A., Hamada A., Esteves S.C. Insight into Oxidative Stress in Varicocele-Associated Male Infertility: Part 1. *Nat Revi Urol.* 2012;9(12):678–690. https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.197.
81. Neto F.T.L., Marques R.A., De Freitas Cavalcanti Filho A., Araujo L.C.N., Lima S.V.C., Pinto L., Silva R.O. 1H NMR-Based Metabonomics for Infertility Diagnosis in Men with Varicocele. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(9):2233–2247. https://doi.org/10.1007/s10815-020-01896-2.
82. Ciftci H., Verit A., Savas M., Yeni E., Erel O. Effects of N-Acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. *Urology.* 2009;74(1):73–76. https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.034.
83. Jannatifar R., Parivar K., Roodbari N.H., Nasr-Esfahani M.H. The Effect of N-Acetyl-Cysteine on NRF2 Antioxidant Gene Expression in Asthenoteratozoospermia Men: A Clinical Trial Study. *Int J Fertil Steril.* 2020;14(3):171–175. https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.44411.
84. Giahi L., Mohammadmoradi S., Javidan A., Sadeghi M.R. Nutritional Modifications in Male Infertility: A Systematic Review Covering 2 Decades. *Nutr Rev.* 2016;74(2):118–130. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv059.
85. Божедомов В.А., Виноградов И.В., Липатова Н.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А., Николаева М.А. Бездетный брак: роль мужского фактора (клинические и организационно-методические аспекты). *Акушерство и гинекология.* 2014;(1):70–77. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Bezdetnyi-brak-rol-mujskogo-faktora-klinicheskie-i-organizacionno-metodicheskie-aspekty.html.
86. Cruz K.J. C., De Oliveira A.R. S., Do Nascimento Marreiro D. Antioxidant Role of Zinc in Diabetes Mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(2):333. https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.333.
87. Camejo M.I., Abdala L., Vivas-Acevedo G., Lozano-Hernandez R., Angeli-Greaves M., Greaves E.D. Selenium, Copper and Zinc in Seminal Plasma of Men with Varicocele, Relationship with Seminal Parameters. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(3):1247–1254. https://doi.org/10.1007/s12011-011-8957-5.
88. Nguyen T.T., Trieu T.S., Tran T.O., Luong T.L. A. Evaluation of Sperm DNA Fragmentation Index, Zinc Concentration and Seminal Parameters from Infertile Men with Varicocele. *Andrologia.* 2019;51(2):e13184. https://doi.org/10.1111/and.13184.
89. Takihara H., Cosentino M.J., Cockett A.T. Zinc Sulfate Therapy for Infertile Male with or without Varicocelectomy. *Urology.* 1987;29(6):638–641. https://doi.org/10.1016/0090-4295(87)90111-7.
90. Boitani C., Puglisi R. Selenium, a Key Element in Spermatogenesis and Male Fertility. *Adv Exp Med Biol.* 2008;636:65–73. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09597-4_4.
91. Shalini S., Bansal M.P. Dietary Selenium Deficiency as well as Excess Supplementation Induces Multiple Defects in Mouse Epididymal Spermatozoa: Understanding the Role of Selenium in Male Fertility. *Int J Androl.* 2008;31(4):438–449. https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00789.x.
92. Tugcu V., Gedikbasi A., Mutlu B., Guner E., Uhri M., Andican G. et al. Increased Testicular 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) and Inducible Nitric Oxide Synthetase (iNOS) and Nuclear Factor kappaB (NF-kappaB) Expressions in Experimental Rat Varicocele. *Arch Ital Urol Androl.* 2010;82(4):148–153. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21341550/.
93. Русецкая Н.Ю., Федотов И.В., Кофтина В.А., Бородулин В.Б. Соединения селена в редокс-регуляции воспаления и апоптоза. *Биомедицинская химия.* 2019;65(3):165–179. http://doi.org/10.18097/PBMC20196503165.
94. Taghizadeh L., Eidi A., Mortazavi P., Rohani A.H. Effect of Selenium on Testicular Damage Induced by Varicocele in Adult Male Wistar Rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;44:177–185. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.08.003.

References

1. Alsaikhan B., Alrabeeah K., Delouya G., Zini A. Epidemiology of Varicocele. *Asian J Androl.* 2016;18(2):179–181. https://doi.org/10.4103/1008-682X.172640.
2. Andreev R.Yu., Rasner P.I., Malkhasyan V.A., Fomin V.S., Pushkar D.Yu. Varicocele – What Do We Know about It? *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal.* 2019;(5):24–31. (In Russ.) https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2019.5.24-31.
3. Levinger U., Gornish M., Gat Y., Bachar G.N. Is Varicocele Prevalence Increasing with Age? *Andrologia.* 2007;39(3):77–80. https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00766.x.
4. Rotker K., Sigman M. Recurrent Varicocele. *Asian J Androl.* 2016;18(2):229–233. https://doi.org/10.4103/1008-682X.171578.
5. Gamidov S.I., Shatylko T.V., Bitsoev T.B., Gasanov N.G., Mammaev R.U. Reproductive Function in Men with Recurrent Varicocele. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(4):176–181. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.176-181.
6. Chung J.M., Lee S.D. Current Issues in Adolescent Varicocele: Pediatric Urological Perspectives. *World J Mens Health.* 2018;36(2):123–131. https://doi.org/10.5534/wjmh.170053.
7. Skoog S.J., Roberts K.P., Goldstein M., Pryor J.L. The Adolescent Varicocele: What's New with an Old Problem in Young Patients? *Pediatrics.* 1997;100(1):112–121. https://doi.org/10.1542/peds.100.1.112.
8. Jarow J.P. Effects of Varicocele on Male Fertility. *Hum Reprod Update.* 2001;7(1):59–64. https://doi.org/10.1093/humupd/7.1.59.
9. Gendel V., Haddadin I., Nosher J.L. Antegrade Pampiniform Plexus Venography in Recurrent Varicocele: Case Report and Anatomy Review. *World J Radiol.* 2011;3(7):194–198. https://doi.org/10.4329/wjr.v3.i7.194.
10. Kantartzi P.D., Goulis C.D., Goulis G.D., Papadimas I. Male Infertility and Varicocele: Myths and Reality. *Hippokratia.* 2007;11(3):99–104. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19582201/.
11. Will M.A., Swain J., Fode M., Sonksen J., Christman G.M., Ohl D. The Great Debate: Varicocele Treatment and Impact on Fertility. *Fertil Steril.* 2011;95(3):841–852. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.002.
12. Oliva A., Multigner L. Chronic Epididymitis and Grade III Varicocele and Their Associations with Semen Characteristics in Men Consulting for Couple Infertility. *Asian J Androl.* 2018;20(4):360–365. https://doi.org/10.4103/aja.aja_78_17/.
13. Cho C.L., Esteves S.C., Agarwal A. Novel Insights into the Pathophysiology of Varicocele and Its Association with Reactive Oxygen Species and Sperm DNA Fragmentation. *Asian J Androl.* 2016;18(2):186–193. https://doi.org/10.4103/1008-682X.170441.
14. Lorian K., Kadkhodaee M., Kianian F., Abdi A., Sadeghipour H.R., Seifi B. Oxidative Stress, Nitric Oxide and Inflammation in the Pathophysiology of Varicocele and the Effect of Hydrogen Sulfide as a Potential Treatment. *Physiol Pharmacol.* 2019;23:249–260. Available at: https://www.research-

gate.net/publication/338645934_Oxidative_stress_nitric_oxide_and_inflammation_in_the_pathophysiology_of_varicocele_and_the_effect_of_hydrogen_sulfide_as_a_potential_treatment/.
15. Kahraman C.Y., Tasdemir S., Sahin I., Ozdemir E.B., Yaralı O., Ziypak T. et al. The Relationship between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene (NOS3) Polymorphisms, NOS3 Expression, and Varicocele. *Genet Testing Mol Biomarkers*. 2016;20(4):191–196. https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0294.
16. Kiziler A.R., Aydemir B., Guzel S., Yazici C.M., Gulyasar T., Malkoc E., Acar A. Comparison of before and after Varicocelectomy Levels of Trace Elements, Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine and Malondialdehyde in the Seminal Plasma and Peripheral and Spermatic Veins. *Biol Trace Elem Res*. 2015;167(2):172–178. https://doi.org/10.1007/s12011-015-0303-x.
17. Uribe P., Boguen T.F., Sanchez R., Villegas J.V. Peroxynitrite-mediated Nitrosative Stress Decreases Motility and Mitochondrial Membrane Potential in Human Spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(3):237–243. https://doi.org/10.1093/molehr/gau107.
18. Guerriero G., Trocchia S., Abdel-Gawad F.K., Ciarcia G. Roles of Reactive Oxygen Species in the Spermatogenesis Regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;22(5):56. https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00056.
19. Bezrukov E.A., Proskura A.V. Relation between Oxidative Stress and Sperm DNA Damage. *Problemy reproduktsii = Reproduction Problems*. 2016;22(6):103–109. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/repro2016226103-109.
20. Razi M., Sadrkhanloo R.A., Malekinejad H., Sarrafzadeh-Rezaei F. Testicular Biohistochemical Alterations Following Experimental Varicocele in Rats. *Iran J Reprod Med*. 2012;10(3):209–218. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165963.
21. Ghandehari-Alavijeh R., Tavalaee M., Zohrabi D., Foroozan-Broojeni S., Abbasi H., Nasr-Esfahani M.H. Hypoxia Pathway Has More Impact Than Inflammation Pathway on Etiology of Infertile Men with Varicocele. *Andrologia*. 2019;51(2):e13189. https://doi.org/10.1111/and.13189.
22. Wang J., Wang T., Ding W., Wu J., Wu G., Wang Y. et al. Efficacy of Antioxidant Therapy on Sperm Quality Measurements after Varicocelectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Andrologia*. 2019;51(10):e13396. https://doi.org/10.1111/and.13396.
23. Kızılay F., Altay B. Evaluation of the Effects of Antioxidant Treatment on Sperm Parameters and Pregnancy Rates in Infertile Patients after Varicocelectomy: A Randomized Controlled Trial. *Int J Impot Res*. 2019;31(6):424–431. https://doi.org/10.1038/s41443-018-0109-4.
24. Gul M., Bugday M.S., Erel O. Thiol-Disulphide Homoeostasis as an Oxidative Stress Marker in Men with Varicocele. *Andrologia*. 2018;50(4):e12982. https://doi.org/10.1111/and.12982.
25. Gok B., Gok G., Koc E., Hamidi N., Alijla A., Asil E. et al. The Change in Thiol-Disulphide Homeostasis Levels as an Oxidative Stress Marker after Varicocelectomy: Is There a Relationship with Sperm Parameters? *Andrologia*. 2020;52(3):e13515. https://doi.org/10.1111/and.13515.
26. Lu X.L., Liu J.J., Li J.T., Yang Q.A., Zhang J.M. Melatonin Therapy Adds Extra Benefit to Varicocelectomy in Terms of Sperm Parameters, Hormonal Profile and Total Antioxidant Capacity: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Andrologia*. 2018;50(6):e13033. https://doi.org/10.1111/and.13033.
27. Karna K.K., Choi B.R., Kim M.J., Kim H.K., Park J.K. The Effect of Schisandra Chinensis Baillon on Cross-Talk between Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Mitochondrial Signaling Pathway in Testes of Varicocele-Induced SD Rat. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5785. https://doi.org/10.3390/ijms20225785.
28. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative Stress and Sperm Function: A Systematic Review on Evaluation and Management. *Arab J Urol*. 2019;17(2):87–97. https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624.
29. Kulchenko N.G. Antioxidant therapy for patospermia. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2018;(1):41–48. (In Russ.) Available at: https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/13555/.
30. De Stefani S., Silingardi V., Micali S., Mofferdin A., Sighinolfi M.C., Celia A. et al. Experimental Varicocele in the Rat: Early Evaluation of the Nitric Oxide Levels and Histological Alterations in the Testicular Tissue. *Andrologia*. 2005;37(4):115–118. https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2005.00660.x.
31. Ozbek E., Turkoz Y., Gokdeniz R., Davarci M., Ozugurlu F. Increased nitric Oxide Production in the Spermatic Vein of Patients with Varicocele. *Eur Urol*. 2000;37(2):172–175. https://doi.org/10.1159/000020135.
32. Reyes J.G., Farias J.G., Henríquez-Olavarrieta S., Madrid E., Parraga M., Zepeda A.B., Moreno R.D. The Hypoxic Testicle: Physiology and Pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;929285. https://doi.org/10.1155/2012/929285.
33. Allen J.D., Gow A.J. Nitrite, NO and Hypoxic Vasodilation. *Bri J Pharmacol*. 2009;158(7):1653–1654. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00447.x.
34. Jourd'heuil D., Jourd'heuil F. L., Kutchukian P.S., Musah R.A., Wink D.A., Grisham M.B. Reaction of Superoxide and Nitric Oxide with Peroxynitrite. Implications for Peroxynitrite-Mediated Oxidation Reactions *in vivo*. *J Biol Chem*. 2001;276(31):28799–28805. https://doi.org/10.1074/jbc.M102341200.
35. Hutson J.C. Physiologic Interactions between Macrophages and Leydig Cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2006;231(1):1–7. https://doi.org/10.1177/153537020623100101.
36. Gharagozloo P., Gutiérrez-Adán A., Champroux A., Noblanc A., Kocer A., Calle A. et al. A Novel Antioxidant Formulation Designed to Treat Male Infertility Associated with Oxidative Stress: Promising Preclinical Evidence from Animal Models. *Hum Reprod*. 2016;31(2):252–262. https://doi.org/10.1093/humrep/dev302.
37. Pahrudin Arrozi A., Shukri S.N. S., Wan Ngah W.Z., Mohd Yusof Y.A., Ahmad Damanhuri M.H., Jagar F., Makpol S. Comparative Effects of Alpha- and Gamma-Tocopherol on Mitochondrial Functions in Alzheimer's Disease *in vitro* Model. *Sci Rep*. 2020;10(1):8962. https://doi.org/10.1038/s41598-020-65570-4.
38. Dun M.D., Aitken R.J., Nixon B. The Role of Molecular Chaperones in Spermatogenesis and the Post-Testicular Maturation of Mammalian Spermatozoa. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):420–435. https://doi.org/10.1093/humupd/dms009.
39. Georgopoulos C., Welch W.J. Role of the Major Heat Shock Proteins as Molecular Chaperones. *Annu Rev Cell Biol*. 1993;9:601–634. https://doi.org/10.1146/annurev.cb.09.110193.003125.
40. Craig E.A., Gambill B.D., Nelson R.J. Heat Shock Proteins: Molecular Chaperones of Protein Biogenesis. *Microbiol Rev*. 1993;57(2):402–414. https://doi.org/10.1128/mr.57.2.402-414.1993.
41. Kovanci E., Kovacs T., Moretti E., Vigue L., Bray-Ward P., Ward D.C., Huszar G. FISH Assessment of Aneuploidy Frequencies in Mature and Immature Human Spermatozoa Classified by the Absence or Presence of Cytoplasmic Retention. *Hum Reprod*. 2001;16(6):1209–1217. https://doi.org/10.1093/humrep/16.6.1209.
42. Yeşilli C., Mungan G., Seçkiner I., Akduman B., Açikgöz S., Altan K., Mungan A. Effect of Varicocelectomy on Sperm Creatine Kinase, HspA2 Chaperone Protein (Creatine Kinase-M Type), LDH, LDH-X, and Lipid Peroxidation Product Levels in Infertile Men with Varicocele. *Urology*. 2005;66(3):610–615. https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.03.078.
43. Lima S.B., Cenedeze M.A., Bertolla R.P., Filho P.A., Oehninger S., Cedenho A.P. Expression of the HSPA2 Gene in Ejaculated Spermatozoa from Adolescents with and without Varicocele. *Fertil Steri*. 2006;86(6):1659–1663. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.030.
44. Motiei M., Tavalaee M., Rabiei F., Hajihosseini R., Nasr-Esfahani M.H. Evaluation of HSPA2 in Fertile and Infertile Individuals. *Andrologia*. 2013;45(1):66–72. https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2012.01315.x.
45. Cayli S., Sakkas D., Vigue L., Demir R., Huszar G. Cellular Maturity and Apoptosis in Human Sperm: Creatine Kinase, Caspase-3 and Bcl-XL Levels in Mature and Diminished Maturity Sperm. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(5):365–372. https://doi.org/10.1093/molehr/gah050.
46. Huszar G., Ozenci C.C., Cayli S., Zavaczki Z., Hansch E., Vigue L. Hyaluronic acid Binding by Human Sperm Indicates Cellular Maturity, Viability, and Unreacted Acrosomal Status. *Fertil Steril*. 2003;79(S3):1616–1624. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00402-3.
47. Tian Y., Zhang F., Zhang X., Li L., Wang L., Shi B., Xu J. Depression of HspA2 in Human Testis Is Associated with Spermatogenic Impairment and Fertilization Rate in ICSI Treatment for Azoospermic Individuals. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(12):1687–1693. https://doi.org/10.1007/s10815-014-0360-7.
48. Gholirad S., Razi M., Hassani B.H. Tracing of Zinc and Iron in Experimentally Induced Varicocele: Correlation with Oxidative, Nitrosative and Carbonyl Stress. *Andrologia*. 2017;49(6):e12687. https://doi.org/10.1111/and.12687.
49. Sarge K.D., Cullen K.E. Regulation of Hsp Expression during Rodent Spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 1997;53(2):191–197. https://doi.org/10.1007/pl00000591.
50. Nasr-Esfahani M.H., Abbasi H., Mirhosseini Z., Ghasemi N., Razavi S., Tavalaee M. et al. Can Altered Expression of HSPA2 in Varicocele Patients Lead to Abnormal Spermatogenesis? *Int J Fertil Steril*. 2010;4(3):104–113. Available at: https://www.researchgate.net/publication/287540751_Can_Altered_Expression_of_HSPA2_in_Varicocele_Patients_Lead_to_Abnormal_Spermatogenesis.
51. Franco R., Schoneveld O., Georgakilas A.G., Panayiotidis M.I. Oxidative Stress, DNA Methylation and Carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2008;266(1):6–11. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.026.
52. Bahreinian M., Tavalaee M., Abbasi H., Kiani-Esfahani A., Shiravi A.H., Nasr-Esfahani M.H. DNA Hypomethylation Predisposes Sperm to DNA Damage in Individuals with Varicocele. *Syst Biol Reprod Med*. 2015;61(4):179–186. https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1020116.
53. Tavalaee M., Bahreinian M., Barekat F., Abbasi H., Nasr-Esfahani M.H. Effect of Varicocelectomy on Sperm Functional Characteristics and DNA Methylation. *Andrologia*. 2015;47(8):904–909. https://doi.org/10.1111/and.12345.
54. Tunc O., Tremellen K. Oxidative DNA Damage Impairs Global Sperm DNA Methylation in Infertile Men. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(9-10):537–544. https://doi.org/10.1007/s10815-009-9346-2.
55. Ucar V.B., Nami B., Acar H., Killinç M. Is Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene A1298C Polymorphism Related with Varicocele Risk? *Andrologia*. 2015;47(1):42–46. https://doi.org/10.1111/and.12229.

56. Kulchenko N.G., Myandina G.I., Alkhedzhoy H., Tarasenko E.V. Influence of C677T and A1298C Polymorphisms of the MTHFR Gene on Male Reproductive Function. *Urologiya = Urology.* 2020;(2):66–70. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.66-70.
57. Gamidov S.I., Popkov V.M., Shatylko T.V., Popova A.Yu., Korolev A.Yu., Ovchinnikov R.I. et al. The Place of Drug Therapy in the Treatment of Men with Varicocele. *Urologiya = Urology.* 2018;(5):114–121. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/urology.2018.5.114-121.
58. Efremov E.A., Kasatonova E.V., Melnik Ya.I., Kastrikin Yu.V., Khizriev Kh.Z. The Use of Antioxidant Therapy for the Purpose of Pregravid Preparation of a Man for Conception. *Problemy reproduktsii = Reproduction Problems.* 2018;24(4):89–93. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/repro20182404189.
59. 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):122–129. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-122-129.
60. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczer J. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Fertility. *Cent European J Urol.* 2013;66(1):60–67. https://doi.org/10.5173/ceju.2013.01.art19.
61. Rengaraj D., Hong Y.H. Effects of Dietary Vitamin E on Fertility Functions in Poultry Species. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):9910–9921. https://doi.org/10.3390/ijms16059910.
62. Keshtgar S., Fanaei H., Bahmanpour S., Azad F., Ghannadi A., Kazeroni M. *In vitro* Effects of Alpha-Tocopherol on Teratozoospermic Semen Samples. *Andrologia.* 2012;44(S1):721–727. https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01256.x.
63. Cam K., Simsek F., Yuksel M., Turkeri L., Haklar G., Yalcin S., Akdas A. The Role of Reactive Oxygen Species and Apoptosis in the Pathogenesis of Varicocele in a Rat Model and Efficiency of Vitamin E Treatment. *Int J Androl.* 2004;27(4):228–233. https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00476.x.
64. Khosravanian H., Razi M., Farokhi F., Khosravanian N. Simultaneous Administration of Dexamethasone and Vitamin E Reversed Experimental Varicocele-Induced Impact in Testicular Tissue in Rats; Correlation with Hsp70-2 Chaperone Expression. *Int Braz J Urol.* 2015;41(4):773–790. https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.0148.
65. Khosravanian N., Razi M., Farokhi F., Khosravanian H. Testosterone and Vitamin E Administration Up-Regulated Varicocele-Reduced Hsp70-2 Protein Expression and Ameliorated Biochemical Alterations. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(3):341–354. https://doi.org/10.1007/s10815-013-0165-0.
66. Ardestani Zadeh A., Arab D., Kia N.S., Heshmati S., Amirkhalili S.N. The Role of Vitamin E – Selenium – Folic Acid Supplementation in Improving Sperm Parameters after Varicocelectomy: A Randomized Clinical Trial. *Urology J.* 2019;16(5):495–500. https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4653.
67. Joshi R., Adhikari S., Patro B.S., Chattopadhyay S., Mukherjee T. Free Radical Scavenging Behavior of Folic Acid: Evidence for Possible Antioxidant Activity. *Free Radic Biol and Med.* 2001;30(12):1390–1399. https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00543-3.
68. Azizollahi G., Azizollahi S., Babaei H., Kianinejad M., Baneshi M.R., Nematollahi-mahani S.N. Effects of Supplement Therapy on Sperm Parameters, Protamine Content and Acrosomal Integrity of Varicocelectomized Subjects. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(4):593–599. https://doi.org/10.1007/s10815-013-9961-9.
69. Nematollahi-Mahani S.N., Azizollahi G.H., Baneshi M.R., Safari Z., Azizollahi S. Effect of Folic Acid and Zinc Sulphate on Endocrine Parameters and Seminal Antioxidant Level after Varicocelectomy. *Andrologia.* 2014;46(3):240–245. https://doi.org/10.1111/and.12067.
70. Oliva A., Dotta A., Multigner L. Pentoxifylline and Antioxidants Improve Sperm Quality in Male Patients with Varicocele. *Fertil Steril.* 2009;91(4S):1536–1539. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.024.
71. Lenzi A., Sgrò P., Salacone P., Paoli D., Gilio B., Lombardo F. et al. A placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial of the Use of Combined L-Carnitine and l-Acetyl-Carnitine Treatment in Men with Asthenozoospermia. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1578–1584. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.034.
72. Al-Rubiey F.K. Effect of L-Carnitine and Meloxicam Treatment on Testicular Leydig Cell Numbers of Varicocelized Rats. *Middle East Fertil Soc J.* 2012;17(1):47–53. https://doi.org/10.1016/j.mefs.2011.08.009.
73. Cavallini G., Ferraretti A.P., Gianaroli L., Biagiotti G., Vitali G. Cinnoxicam and L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine Treatment for Idiopathic and Varicocele-Associated Oligoasthenospermia. *J Androl.* 2004;25(5):761–772. https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02853.x.
74. Sofimajidpour H., Ghaderi E., Ganji O. Comparison of the Effects of Varicocelectomy and Oral L-Carnitine on Sperm Parameters in Infertile Men with Varicocele. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):PC07-PC10. https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18464.7557.
75. Kadowaki H., Nishitoh H. Signaling Pathways from the Endoplasmic Reticulum and Their Roles in Disease. *Genes (Basel).* 2013;4(3):306–333. https://doi.org/10.3390/genes4030306.
76. Hosseini M., Shaygannia E., Rahmani M., Eskandari A., Golsefid A.A., Tavalaee M. et al. Endoplasmic Reticulum Stress (ER Stress) and Unfolded Protein Response (UPR) Occur in a Rat Varicocele Testis Model. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;5909306. https://doi.org/10.1155/2020/5909306.
77. Soni K.K., Zhang L.T., Choi B.R., Karna K.K., You J.H., Shin Y.S. et al. Protective Effect of MOTILIPERM in Varicocele-Induced Oxidative Injury in Rat Testis by Activating Phosphorylated Inositol Requiring Kinase 1α (p-IRE1α) and Phosphorylated c-Jun N-Terminal Kinase (p-JNK) Pathways. *Pharm Biol.* 2018;56(1):94–103. https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1421672.
78. Xiropotamou O., Tsili A.C., Astrakas L., Ntorkou A., Maliakas V., Sofikitis N., Argyropoulou M.I. A Preliminary Study of the Biochemical Environment of Infertile Testes with Clinical Varicocele. *Eur J Radiol.* 2020;127:108989. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108989.
79. Scarselli F., Lobascio A.M., Terribile M., Casciani V., Greco P., Franco G. et al. Analysis of MYO-Inositol Effect on Spermatozoa Motility, in Hyper Viscous Ejaculates and in Patients with Grades II and III Varicocele. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(4):279–283. https://doi.org/10.4081/aiua.2016.4.279.
80. Agarwal A., Hamada A., Esteves S.C. Insight into Oxidative Stress in Varicocele-Associated Male Infertility: Part 1. *Nat Revi Urol.* 2012;9(12):678–690. https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.197.
81. Neto F.T.L., Marques R.A., De Freitas Cavalcanti Filho A., Araujo L.C.N., Lima S.V.C., Pinto L., Silva R.O. 1H NMR-Based Metabonomics for Infertility Diagnosis in Men with Varicocele. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(9):2233–2247. https://doi.org/10.1007/s10815-020-01896-2.
82. Ciftci H., Verit A., Savas M., Yeni E., Erel O. Effects of N-Acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. *Urology.* 2009;74(1):73–76. https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.034.
83. Jannatifar R., Parivar K., Roodbari N.H., Nasr-Esfahani M.H. The Effect of N-Acetyl-Cysteine on NRF2 Antioxidant Gene Expression in Asthenoteratozoospermia Men: A Clinical Trial Study. *Int J Fertil Steril.* 2020;14(3):171–175. https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.44411.
84. Giahi L., Mohammadmoradi S., Javidan A., Sadeghi M.R. Nutritional Modifications in Male Infertility: A Systematic Review Covering 2 Decades. *Nutr Rev.* 2016;74(2):118–130. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv059.
85. Bozhedomov V.A., Vinogradov I.V., Lipatova N.A., Rokhlikov I.M., Tretyakov A.A., Nikolaeva M.A. Childless Marriage: the Role of the Male Factor (Clinical, Organizational and Methodological Aspects). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2014;(1):70–77. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Bezdetnyi-brak-rol-mujskogo-faktora-klinicheskie-i-organizacionno-metodicheskie-aspekty.html.
86. Cruz K.J. C., De Oliveira A.R. S., Do Nascimento Marreiro D. Antioxidant Role of Zinc in Diabetes Mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(2):333. https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.333.
87. Camejo M.I., Abdala L., Vivas-Acevedo G., Lozano-Hernandez R., Angeli-Greaves M., Greaves E.D. Selenium, Copper and Zinc in Seminal Plasma of Men with Varicocele, Relationship with Seminal Parameters. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(3):1247–1254. https://doi.org/10.1007/s12011-011-8957-5.
88. Nguyen T.T., Trieu T.S., Tran T.O., Luong T.L. A. Evaluation of Sperm DNA Fragmentation Index, Zinc Concentration and Seminal Parameters from Infertile Men with Varicocele. *Andrologia.* 2019;51(2):e13184. https://doi.org/10.1111/and.13184.
89. Takihara H., Cosentino M.J., Cockett A.T. Zinc Sulfate Therapy for Infertile Male with or without Varicocelectomy. *Urology.* 1987;29(6):638–641. https://doi.org/10.1016/0090-4295(87)90111-7.
90. Boitani C., Puglisi R. Selenium, a Key Element in Spermatogenesis and Male Fertility. *Adv Exp Med Biol.* 2008;636:65–73. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09597-4_4.
91. Shalini S., Bansal M.P. Dietary Selenium Deficiency as well as Excess Supplementation Induces Multiple Defects in Mouse Epididymal Spermatozoa: Understanding the Role of Selenium in Male Fertility. *Int J Androl.* 2008;31(4):438–449. https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00789.x.
92. Tugcu V., Gedikbasi A., Mutlu B., Guner E., Uhri M., Andican G. et al. Increased Testicular 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) and Inducible Nitric Oxide Synthetase (iNOS) and Nuclear Factor kappaB (NF-kappaB) Expressions in Experimental Rat Varicocele. *Arch Ital Urol Androl.* 2010;82(4):148–153. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21341550/.
93. Rusetskaya N.Y., Fedotov I.V., Koftina V.A., Borodulin V.B. Selenium Compounds in Redox Regulation of Inflammation and Apoptosis. *Biochem Moscow Suppl Ser B.* 2019;(13):277–292. https://doi.org/10.1134/S1990750819040085.
94. Taghizadeh L., Eidi A., Mortazavi P., Rohani A.H. Effect of Selenium on Testicular Damage Induced by Varicocele in Adult Male Wistar Rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;44:177–185. https:// org/10.1016/j.jtemb.2017.08.003.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Попова А.Ю.**
Написание текста – **Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Бицоев Т.Б.**
Обзор литературы – **Шатылко Т.В., Бицоев Т.Б.**
Перевод на английский язык – **Бицоев Т.Б., Шатылко Т.В.**
Анализ материала – **Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Попова А.Ю.**
Редактирование – **Гамидов С.И., Шатылко Т.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Taras V. Shatylko, Safail I. Gamidov, Alina Yu. Popova**
Text development – **Taras V. Shatylko, Alina Yu. Popova, Timur B. Bitsoev**
Literature review – **Taras V. Shatylko, Timur B. Bitsoev**
Translation into English – **Timur B. Bitsoev, Taras V. Shatylko**
Material analysis – **Safail I. Gamidov, Taras V. Shatylko, Alina Yu. Popova**
Editing – **Safail I. Gamidov, Taras V. Shatylko**

Информация об авторах:

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; dialectic.law@gmail.com

Гамидов Сафар Исраилович, 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

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

Бицоев Тимур Борисович, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; 6646362@mail.ru

Information about the authors:

Taras V. Shatylko, Cand. Sci. (Med.), Urologist, 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

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

Alina Yu. Popova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, 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

Timur B. Bitsoev, Post Graduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; 6646362@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-34-41

Оригинальная статья / Original article

Анализ клинической эффективности человеческих менопаузальных гонадотропинов в программе вспомогательных репродуктивных технологий

Ю.С. Драпкина✉, https://orcid.org/0000-0002-0545-1607, julia.drapkina@gmail.com
Н.П. Макарова, https://orcid.org/0000-0003-1396-7272, n_makarova@oparina4.ru
В.Ю. Смольникова, https://orcid.org/0000-0003-4866-8002, v_smolnikova@oparina4.ru
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме
Введение. Для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий продолжается сравнительный анализ мочевых и рекомбинантных гонадотропинов. Особый интерес представляет выявление отдельных групп пациентов с максимальной эффективностью применения определенных препаратов для стимуляции функции яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий.
Цель. Провести анализ применения препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ для овариальной стимуляции в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий с аГнРГ или антГнРГ в существующей клинической практике.
Материалы и методы. В исследование ретроспективно было включено 4 080 женщин в возрасте 20–43 лет. У 65,8% пациенток стимуляция функции яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий проводилась по протоколу с антГнРГ, у 34,2% женщин – по протоколу с аГнРГ с использованием препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ с или без дополнительного применения препарата Менопур 75 МЕ.
Результаты. Были проанализированы клинико-лабораторные данные пациенток, параметры стимулированного цикла, характеристики эмбриологического этапа и результаты программы вспомогательных репродуктивных технологий. Частота получения дегенеративных ооцитов не превышала 5%. Относительное количество бластоцист хорошего качества составляло 59,9%, при этом у пациенток в старшей возрастной группе данный показатель соответствовал 54,6. Средняя частота наступления беременности у пациенток в группе «Менопур Мультидоза 1200 МЕ п/к» составляла 39,3%, что соответствует высоким показателям эффективности программы вспомогательных репродуктивных технологий.
Выводы. Назначение высокоочищенных чМГ (Менопур Мультидоза 1200 МЕ) для стимуляции функции яичников у пациенток разного возраста сопровождается получением адекватного количества зрелых ооцитов, бластоцист хорошего качества, а также удовлетворительными показателями наступления клинической беременности. Таким образом, высокоочищенные чМГ не уступают р-ФСГ в отношении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, гонадотропины, овариальная стимуляция, беременность, роды, чМГ, р-ФСГ, бесплодие

Для цитирования: Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю. Анализ клинической эффективности человеческих менопаузальных гонадотропинов в программе вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет*. 2021;(13):34–41. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-34-41.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the clinical efficiency of human menopausal gonadotropins in the assisted reproductive technology program

Julia S. Drapkina✉, https://orcid.org/0000-0002-0545-1607, julia.drapkina@gmail.com
Natalya P. Makarova, https://orcid.org/0000-0003-1396-7272, n_makarova@oparina4.ru
Veronika Yu. Smolnikova, https://orcid.org/0000-0003-4866-8002, v_smolnikova@oparina4.ru
Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract
Introduction. Comparative analysis of urinary and recombinant gonadotropins is ongoing to improve the efficiency of assisted reproductive technology programs. Particular interest focused on the identification of individual groups of patients with maximal efficacy of using certain ovarian stimulation drugs in an assisted reproductive technology program.
Objective. To review the application of Menopur Multidose 1200 IU for ovarian stimulation in assisted reproductive technology protocols with gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH) or gonadotropin-releasing hormone antagonists (GnRH antagonists) in the current clinical practice.

© Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю., 2021

Materials and methods. The study retrospectively enrolled 4,080 women aged 20-43 years. Ovarian stimulation in the Assisted Reproductive Technology program was performed using the GnRH antagonist protocol in 65.8% of patients and the GnRH agonist protocol with Menopur Multidose 1200 IU with or without the additional Menopur 75 IU in 34.2% of women.
Results. Clinical and laboratory data of the patients, stimulated cycle parameters, characteristics of the embryological stage, and results of the assisted reproductive technology program were analyzed. The frequency of obtaining degenerated oocytes did not exceed 5%. The relative number of blastocysts of good quality was 59.9%, while for patients in the older age group, the figure was 54.6. The average pregnancy rate in patients in the "Menopur Multidose 1200 IU p/k" group was 39.3%, which corresponds to high-performance indicators of the assisted reproductive technology program.
Conclusions. Administration of highly purified human menopausal gonadotropin (hMG) (Menopur Multidose 1200 IU) to stimulate ovarian function in patients of different ages is accompanied by an adequate number of mature oocytes, good quality blastocysts, and satisfactory clinical pregnancy rates. Thus, highly purified human menopausal gonadotropin is not inferior to recombinant follicle-stimulating hormone(r-FSH) concerning the efficacy of assisted reproductive technology programs.

Keywords: assisted reproductive technologies, ART, gonadotropins, ovarian stimulation, pregnancy, childbirth, hMG, r-FSH, infertility

For citation: Drapkina Yu.S., Makarova N.P., Smolnikova V.Yu. Analysis of the clinical efficacy of human menopausal gonadotropins in an assisted reproductive technology program. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):34–41. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-34-41.

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

ВВЕДЕНИЕ

Возрастающий интерес к развитию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) во всем мире обусловлен приоритетностью проблемы бесплодия. В настоящее время распространенность бесплодия среди супружеских пар репродуктивного возраста составляет 17,2–24,0% и не имеет тенденции к снижению, что, безусловно, приводит к значительным медицинским, социальным и финансовым проблемам [1].

Получение достаточного количества зрелых ооцитов, способных к оплодотворению, – один из наиболее важных этапов программы ВРТ. Стимуляция функции яичников и использование качественных ооцитов позволяет выбирать эмбрионы, пригодные для последующего переноса в полость матки. В программе ВРТ применяются различные лекарственные препараты прямого или опосредованного действия, оказывающие стимулирующее воздействие на фолликулогенез [2]. Выбор протокола стимуляции осуществляется на основании объективной информации об исходном функциональном состоянии репродуктивной системы пациентки и четкого представления об особенностях воздействия того или иного гонадотропина на организм женщины. Среди применяемых препаратов для стимуляции функции яичников выделяют высокоочищенные препараты человеческих менопаузальных гонадотропинов (чМГ) с сохраненной активностью лютеинизирующего гормона (ЛГ) и препараты, созданные методом генной инженерии и содержащие исключительно фолликулостимулирующий гормон (рекомбинантный ФСГ, р-ФСГ) [3]. Технологии генной инженерии позволили также разработать препараты, содержащие комбинацию р-ФСГ и р-ЛГ. На сегодняшний день имеются противоречивые результаты различных метаанализов об эффективности каких-либо определенных лекарственных препаратов, применяемых для овариальной стимуляции, в программе ВРТ. Однако стоит отметить, что результаты некоторых научных исследований, посвященных сравнительному анализу параметров фолликуло-/оогенеза и раннего эмбриогенеза при использовании чМГ и р-ФСГ, продемонстрировали, что низкое содержание ЛГ во время овариальной стимуляции может негативно отразиться на качестве ооцитов и частоте наступления беременности (ЧНБ) [4].

Для повышения эффективности программ ВРТ проводятся исследования по изучению новых препаратов гонадотропинов, сравнению различных протоколов и схем стимуляции функции яичников, а также продолжается сравнительный анализ эффективности мочевых и рекомбинантных гонадотропинов. Особый интерес представляет выявление отдельных групп пациентов с максимальной эффективностью применения определенных препаратов для стимуляции функции яичников в программе ВРТ.

Учитывая необходимость дифференцированного подхода к выбору препарата для овариальной стимуляции в разных группах пациентов, было проведено наблюдательное исследование, включающее анализ применения препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ в протоколах ВРТ с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) в существующей клинической практике. В данное исследование было включено 53 исследовательских центра из 7 федеральных округов РФ. Главными научными кураторами программы выступили академик РАН, д.м.н., директор ФГБУ НМИЦ АГиП им. ак. В.И. Кулакова Г.Т. Сухих и д.м.н., профессор, президент РАРЧ В.С. Корсак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В программу было включено 4 080 пациенток, удовлетворяющих показаниям к проведению программы ВРТ в соответствии с приказом МЗ РФ №107н (Приказ МЗ РФ от 30.08.2012 №107н утратил силу с 1 января 2021 г., в настоящий момент актуален Приказ МЗ РФ от 31.07.2020 №803н – *Примеч. авт.*). Пациентки включались в исследование ретроспективно после проведения пункции или переноса эмбрионов. Женщинам, проходящим лечение бесплодия методом ВРТ, был назначен препарат Менопур Мультидоза 1200 МЕ с или без дополнительного применения препарата Менопур 75 МЕ в протоколе стимуляции функции яичников с аГнРГ или антГнРГ.

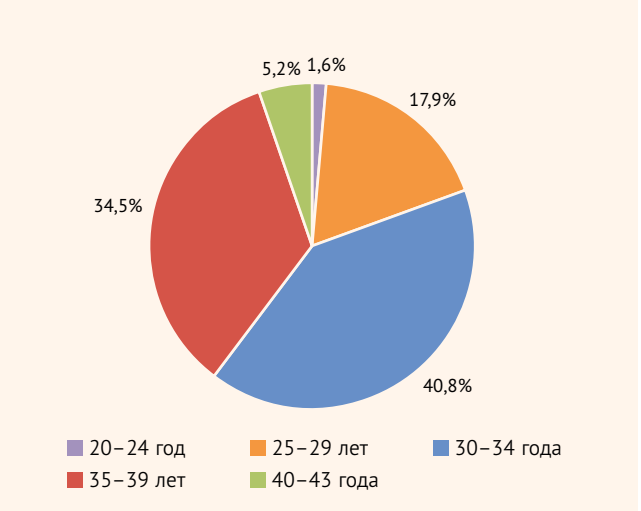
У 65,8% пациенток стимуляция функции яичников в программе ВРТ проводилась по протоколу с антГнРГ, у 34,2% женщин – по протоколу с аГнРГ. По достижении диаметра фолликулов ⩾ 17 мм пациенткам был назначен триггер финального созревания ооцитов. Замена триггера финального созревания ооцитов на аГнРГ у пациенток в группе с антГнРГ была выполнена у 10,8% женщин, в остальных случаях был использован препарат хорионического гонадотропина (ХГ). Через 35 ч после введения триггера овуляции при помощи трансвагинальной пункции фолликулов производился забор ооцитов с последующей оценкой их качества. Оплодотворение полученных ооцитов было выполнено методом ЭКО (48,5%) и ИКСИ (51,5%). Все этапы культивирования проводили в мультигазовых инкубаторах COOK (Ирландия) в каплях по 25 мкл под маслом (Irvine Sc., USA). Перенос эмбрионов в полость матки осуществлялся на 3-и и 5-е сут. после оплодотворения с помощью мягкого катетера Wallace (Германия) или CooK (Австралия). Оставшиеся эмбрионы, пригодные для дальнейшего применения в криопротоколе, витрифицировали. Поддержку лютеиновой фазы, а также ведение посттрансферного периода осуществляли согласно общепринятой методике [5]. На 14-й день после переноса эмбрионов производили оценку уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β-хГЧ). При положительном результате β-хГЧ через 21 день после переноса пациенткам было выполнено УЗИ малого таза для диагностики клинической беременности. Дальнейшее ведение и наблюдение за беременностью осуществляли индивидуально в каждом конкретном случае.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от возраста пациентки, включенные в исследование, были разделены на 5 групп: 1-я группа (20–24 года, 65 пациенток), 2-я (25–29 лет, 731 пациентка), 3-я (30–34 года, 1 665 пациенток), 4-я (35–39 лет, 1 407 пациенток), 5-я группа (40–43 года, 212 пациенток). Средний возраст пациенток составил 33,2 года, 39,6% женщин были старше 35 лет (*рис. 1*).

Для большинства пациенток (3 444 женщины, 84,5%) данная попытка ВРТ была первой. В группах 1 (20–24 года), 2 (25–29 лет) и 5 (40–43 года) наиболее часто выявлялось

Рисунок 1. Распределение пациенток, включенных в исследование, по возрасту
Figure 1. Distribution of patients included in the study by age



бесплодие, связанное с мужским фактором, которое в группе 5 (40–43 года) преобладало наравне с бесплодием трубно-перитонеального происхождения и другими факторами. В группах 3 (30–34 года) и 4 (35–39 лет) наиболее часто встречалось бесплодие, обусловленное трубно-перитонеальным фактором. Сочетание мужского и женского факторов бесплодия отмечалось в 21,1% случаев, чаще всего мужской фактор бесплодия сочетался с трубно-перитонеальным фактором.

В исследование были включены пациентки с сохраненным овариальным резервом по данным УЗИ и гормонального обследования. Средние уровни антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и количество антральных фолликулов у пациенток в разных возрастных группах представлены в *таблице*.

В исследовании были проанализированы параметры стимулированного цикла у пациенток, проходящих лечение бесплодия по протоколу с антГнРГ и аГнРГ. Средняя

Таблица. Распределение пациенток по гормональным показателям и количеству антральных фолликулов
Table. Distribution of patients according to hormonal indices and number of antral follicles

Возраст n – кол-во пациенток	Уровень ФСГ (мЕд/л)	Уровень ЛГ (мЕд/л)	Уровень АМГ (нг/мл)	Количество антральных фолликулов
20–24 (n = 65)	6,2 ± 1,9	7,5 ± 3,8	4,3 ± 3,4	13,1 ± 5,3
25–29 (n = 731)	6,4 ± 1,9	5,9 ± 3,3	4,0 ± 3,0	11,8 ± 5,4
30–34 (n = 1 665)	6,6 ± 2,0	5,6 ± 2,9	3,5 ± 2,7	10,3 ± 5,1
35–39 (n = 1 407)	6,7 ± 2,0	5,6 ± 2,8	2,9 ± 2,3	8,8 ± 4,7
40–43 (n = 212)	7,1 ± 2,2	5,5 ± 2,4	2,3 ± 1,6	7,7 ± 3,8

продолжительность стимуляции у пациенток в группе с аГнРГ составляла 10 дней, в группе с антГнРГ – 9 дней. Средняя дозировка Менопур Мультидозы с или без дополнительного ежедневного введения Менопура 75 МЕ у пациенток в группе с аГнРГ соответствовала 2295 МЕ п/к, у женщин в группе с антГнРГ – 2151 МЕ п/к. Стоит отметить, что у 2 282 (55,9%) пациенток использовался только Менопур Мультидоза 1200 МЕ без дополнительного применения препарата Менопур 75 МЕ для овариальной стимуляции с агонистами или антагонистами ГнРГ.

В день назначения триггера финального созревания ооцитов в группе пациенток, проходящих лечение в программе ВРТ по протоколу с аГнРГ, среднее число преовуляторных фолликулов составляло 8,9, при этом в подгруппе пациенток старшего репродуктивного возраста (40–43 года) среднее число фолликулов диаметром более 17 мм соответствовало 7,3. В группе пациенток с антГнРг среднее число доминантных фолликулов в день назначения триггера составляло 9,3, а в 5-й группе (40–43 года) – 6,9.

Эмбриологический этап у пациенток, получающих Менопур Мультидозу 1200 МЕ с или без дополнительного ежедневного введения Менопура 75 МЕ, также соответствовал удовлетворительным показателям в каждой возрастной группе. Частота получения дегенеративных ооцитов была одинаковой в каждой возрастной группе и не превышала 5%. Относительное количество бластоцист хорошего качества составляло 59,9%, при этом у пациенток в старшей возрастной группе данный показатель соответствовал 54,6%.

Частота наступления клинической беременности из расчета на перенос эмбрионов составляла 46,6% в 1-й группе (20–24 года), 44,4% во 2-й (25–29 лет), 42,8% в 3-й (30–34 года), 37,7% в 4-й (35–39 лет) и 25,0% в 5-й группе (40–43 года) (*рис. 2*).

Частота прогрессирующей беременности по данным УЗИ малого таза на протокол в сроке 12–13 нед. из числа наступивших составляла 92,6% в 1-й группе (20–24 года), 86,0% во 2-й (25–29 лет), 82,3% в 3-й (30–34 года), 76,3% в 4-й (35–39 лет) и 66,0% в 5-й группе (40–43 года) (*рис. 3*).

Средняя частота родов живым плодом на перенос эмбрионов без разделения на протоколы соответствовала 31,5%, в 1-й группе (20–24 года) средняя частота родов была 41,4%, во 2-й (25–29 лет) – 36,6%, в 3-й (30–34 года) – 34,0%, в 4-й (35–39 лет) – 28,1%, в 5-й группе (40–43 года) – 15,0% (*рис. 4*).

Таким образом, терапия Менопур Мультидозой 1200 МЕ была эффективна независимо от возрастных параметров пациенток, в т. ч. и в группе пациенток старшего репродуктивного возраста, о чем свидетельствовал высокий процент наступления клинической беременности, а также рождения живым плодом.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени дискутабельным остается вопрос о необходимости применения экзогенного ЛГ для овариальной стимуляции в программе ВРТ, а также продолжаются разработки оптимальных схем использования

Рисунок 2. Средняя частота наступления клинической беременности без деления на протоколы, %
Figure 2. Average frequency of clinical pregnancy without division by protocol %

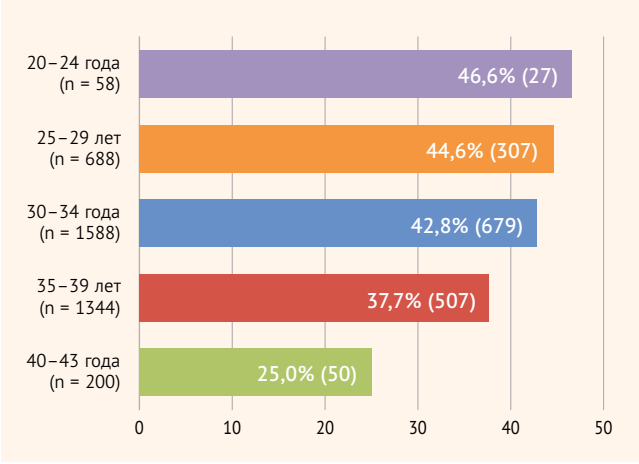


Рисунок 3. Частота прогрессирующей беременности по данным УЗИ в сроке 12–13 нед.
Figure 3. Frequency of progressive pregnancy according to ultrasound at 12-13 weeks' gestation

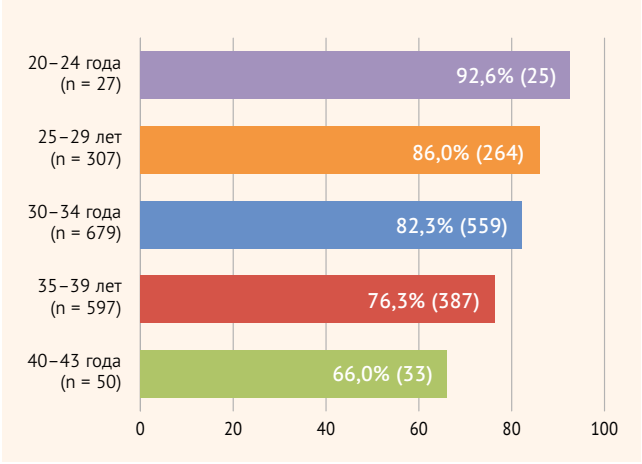
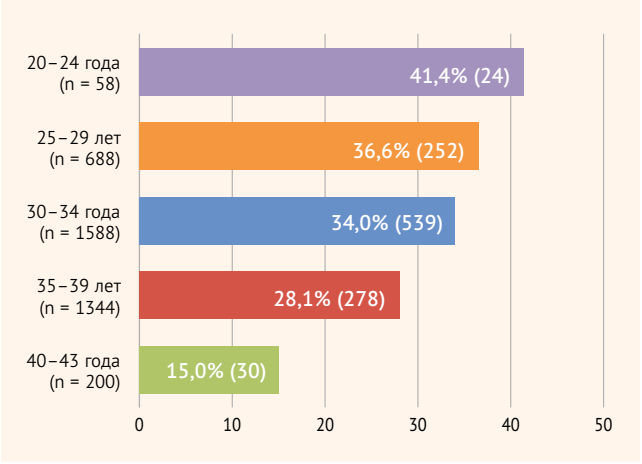


Рисунок 4. Средняя частота родов на перенос эмбрионов без деления на протоколы (31,5%)
Figure 4. Average frequency of embryo transfer births without division by protocols (31.5%)



препаратов, содержащих ЛГ-компонент, в разных клинических ситуациях.

Первоначально более высокая эффективность препаратов, содержащих только ФСГ (р-ФСГ), была подтверждена в исследовании H. Out et al. [6]. Тем не менее анализ более репрезентативных данных поставил под сомнение преимущества р-ФСГ по сравнению с чМГ. Результаты метаанализа P. Levi Setti et al., включающего 13 исследований и данные, полученные от 3 970 пациенток, не показали преимущества какого-либо определенного препарата в отношении эффективности программ ВРТ [7].

Существуют данные о том, что чМГ, получаемые из мочи женщин в постменопаузе, дольше выводятся из организма и обладают более физиологичными свойствами по сравнению с р-ФСГ [8]. Современные методики очистки при производстве мочевых гонадотропинов минимизируют риск аллергических реакций и обеспечивают одинаковые терапевтические свойства по сравнению с препаратами р-ФСГ [9]. Полученные данные согласуются с результатами настоящего исследования: ни у одной пациентки в ходе овариальной стимуляции Менопур Мультидозой 1200 МЕ не были зарегистрированы аллергические реакции.

В исследовании R. Frydman et al. было показано, что в отношении ЧНБ и частоты родов живым плодом высокоочищенные чМГ и р-ФСГ обладают одинаковой эффективностью у пациенток в возрасте от 18 до 38 лет при овариальной стимуляции в программе ВРТ [10]. Результаты данного исследования показали, что у пациенток старшего репродуктивного возраста использование чМГ для стимуляции функции яичников также остается эффективным. В исследовании было отмечено, что ЧНБ в данной группе пациенток составляет 25%, а в группе 35-39 лет соответствует 37,7 %.

Результаты нескольких исследований показали, что у женщин с пониженным уровнем ЛГ частота ранних репродуктивных потерь повышается и составляет 31,1% в группе пациенток с пониженным уровнем ЛГ и 16,3% в группе женщин с нормальным уровнем ЛГ соответственно (p = 0,01), что подтверждает важную роль ЛГ в обеспечении адекватного фолликулогенеза и прегравидарной трансформации эндометрия [11–14]. Стоит отметить, что средняя ЧНБ у пациенток в группе «Менопур Мультидоза 1200 МЕ п/к» в данном исследовании составляла 39,3%, что соответствует высоким показателям эффективности программы ВРТ [15].

Согласно результатам, полученным P. Lehert et al., у пациенток старшего репродуктивного возраста снижается уровень активных рецепторов к ЛГ, что ведет к уменьшению активности андрогенов, влияющих на чувствительность фолликулов к ФСГ [16]. Несмотря на то что другие исследования не подтвердили описанные результаты в группе пациенток старшего репродуктивного возраста, у женщин со сниженными показателями овариального резерва назначение ЛГ-компонента для овариальной стимуляции может быть оправдано, что подтверждается опубликованным в 2017 г. Кокрановским обзором [17–19].

Одна из групп пациенток, у которых зачастую предпочтение отдается в пользу р-ФСГ для овариальной стимуляции в программе ВРТ, включает женщин в группе риска по синдрому гиперстимуляции яичников (СГЯ) и пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Однако результаты последних исследований позволили высказать предположение в пользу того, что у пациенток, находящихся в группе риска СГЯ, экзогенный ЛГ, напротив, приводит к атрезии фолликулов среднего размера и может предотвращать развитие клинически значимого СГЯ [20, 21]. Установлено, что применение чМГ у пациенток с повышенным содержанием ЛГ на фоне СПКЯ не приводит к повышению уровня ЛГ и не ухудшает результатов лечения [22, 23]. Стоит подчеркнуть, что в данном исследовании риск развития СГЯ наблюдался только у 83 пациенток (2,0%), при этом клинически значимого СГЯ не было ни у одной женщины, включенной в исследование.

Следует отметить, что активность ЛГ в препарате Менопур связана в большей степени с чХГ, входящим в его состав в большем количестве, чем у других менотропинов. Описаны данные, что чХГ обеспечивает более высокие показатели репродуктивных исходов у пациенток в программе ВРТ, что служит объяснением высокой ЧНБ и родов у женщин в группе «Менопур Мультидоза 1200 МЕ» в настоящем исследовании, в т. ч. у пациенток в группе «бедного ответа» [24].

Завершая обсуждение преимуществ какого-либо определенного гонадотропина, необходимо подчеркнуть, что ряд исследователей полагает, что даже при сниженных показателях эндогенного ЛГ физиологические свойства данного гормона сохраняются и обеспечивают адекватный фолликулогенез и получение качественных ооцитов. Таким образом, высокоочищенные чМГ не уступают р-ФСГ, что было продемонстрировано в данном исследовании, но и, вероятно, не превышают их эффективность в отношении ЧНБ и частоты родов [25–27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование и развитие программ ВРТ приводит к подробному анализу эффективности гонадотропинов в зависимости от способа их получения. Результаты многочисленных исследований и метаанализов не показали достоверной разницы в отношении ЧНБ и родов живым плодом при использовании препаратов чМГ или р-ФСГ. Назначение высокоочищенных чМГ (Менопур Мультидоза 1200 МЕ) для стимуляции функции яичников у пациенток разного возраста, проходящих лечение бесплодия методом ВРТ, сопровождается получением адекватного количества зрелых ооцитов, удовлетворительными показателями наступления клинической беременности и рождения живого ребенка. Вероятно, стоит рассмотреть вопрос о расширении показаний к назначению чМГ, например, у пациенток в группе высокого риска СГЯ или пациенткам с СПКЯ. Неоднозначные и противоречивые результаты исследований диктуют необходимость более детального изучения влияния различных видов гонадотропинов на исходы программ ВРТ у пациенток с различными клиническими характеристиками.

Поступила / Received 03.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2021
Принята в печать / Accepted 25.08.2021

Список литературы

1. Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.В., Колода Ю.А., Смирнова А.А., Аншина М.Б. и др. *Женское бесплодие: клинические рекомендации.* 2021. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/jenskoe-besplodie-2021.pdf.
2. Alper M.M., Fauser B.C. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reprod Biomed Online.* 2017;34(4):345–353. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010.
3. Howie R., Kay V. Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(4):194–199. https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.4.194.
4. Van Horne A.K., Robinson R., Bates G.W., Arthur N., Neal G.S., Propst A. The Impact of Low Luteinizing Hormone Levels on Implantation and Pregnancy Rates in IVF-ET Cycles Using Recombinant FSH and Ganirelix Acetate®. *Fertil Steril.* 2005;83(5 Suppl.):S32. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.082.
5. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD009154. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3.
6. Out H., Mannaeris B., Driessen S., Bennink H. Recombinant FSH (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Hum Reprod Update.* 1996;2(2):162–171. https://doi.org/10.1093/humupd/2.2.162.
7. Levi Setti P.E., Alviggi C., Colombo G.L., Pisanelli C., Ripellino C., Longobardi S. et al. Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. *J Endoc Investig.* 2015;38(5):497–503. https://doi.org/10.1007/s40618-014-0204-4.
8. Wade L., Eriksson K., Sluss P.M., Hall J.E. Serum half-life of pituitary gonadotropins is decreased by sulfonation and increased by sialylation in women. *J Clin Endocrin Metabol.* 2009;94(3):958–964. https://doi.org/10.1210/jc.2008-2070.
9. Orvieto R. HMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in ovarian stimulation for IVF: does the source of LH preparation matter? *Reprod Biomed Online.* 2019;39(6):1001–1006. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.08.010.
10. Frydman R., Howles C.M., Truong F. for The French Multicentre Trialists. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin) HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 2000;15(3):520–525. https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.520.
11. Chen C.D., Chiang Y.T., Yang P.K., Chen M.J., Chang C.H., Yang Y.S., Chen S.U. Frequency of low serum LH is associated with increased early pregnancy loss in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(4):449–457. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.07.001.
12. Berndt S., Perrier d'Hauterive S., Blacher S., Péqueux C., Lorquet S., Munaut C. et al. Angiogenic activity of human chorionic go- nadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *FASEB J.* 2006;20(14):2630–2632. https://doi.org/10.1096/fj.06-5885fje.
13. Ruvolo G., Bosco L., Pane A., Morici G., Cittadini E., Roccheri M.C. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. *Fertil Steril.* 2007;87(3):542–546. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.06.059.
14. Zamah A.M., Hsieh M., Chen J., Vigne J.L., Rosen M.P., Cedars M.I., Conti M. Human oocyte maturation is dependent on LH-stimulated accumulation of the epidermal growth factor-like growth factor, amphiregulin. *Hum Reprod.* 2010;25(10):2569–2578. https://doi.org/10.1093/humrep/deq212.
15. Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(3):hoz017. https://doi.org/10.1093/hropen/hoz017.
16. Lehert P., Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Schertz J., Saunders H., Arriagada P. et al. Recombinant human follicle-stimu- lating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted repro-ductive technology: systematic review and metaanalysis. *Repr Biol Endocrin.* 2014;12:17. https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-17.
17. Vuong T.N., Phung H.T., Ho M.T. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ⩾35 years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2015;30(5):1188–1195. https://doi.org/10.1093/humrep/dev038.
18. König T.E., van der Houwen L.E., Overbeek A., Hendriks M.L., Beutler Beemsterboer S.N., Kuchenbecker W.K. et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2804–2812. https://doi.org/10.1093/humrep/det266.
19. Mochtar M.H., Danhof N., Olugbenga Ayeleke R., van der Veen F., van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD005070. https://doi.org/10.1002/14651858.cd005070.pub3.
20. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Бекетова А.Н., Ивахненко В.Н., Кабанова Д.И. ЛГ-содержащие рекомбинантные и мочевые гонадотропины в предупреждении ослабленной реакции яичников в программе ЭКО. *Проблемы репродукции.* 2013;19(4):67–70. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20282977.
21. Сыркашева А.Г., Агаршева М.В., Андреева М.Г., Долгушина Н.В., Калинина Е.А., Яроцкая Е.Л. Современные представления о дифференцированном подходе к выбору протокола стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО. *Акушерство и гинекология.* 2016;(5):38–43. http://doi.org/10.18565/aig.2016.5.38-43.
22. Turkcapar E., Ozdener T., Batuoglu S. Influence of ovarian stimulation with HMG or recombinant FSH on OHSS prevention in PCO patients undergoing IVF. *Fertil Steril.* 2009;92(3):S96. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1042.
23. Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(1):81–88. https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60559-7.
24. Mak S.M., Wong W.Y., Chung H.S., Chung P.W., Kong G.W., Li T.C., Cheung L.P. Effect of mid-follicular phase recombinant LH versus urinary HCG supplementation in poor ovarian responders under- going IVF – a prospective double-blinded randomized study. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(3):258–266. http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.11.014.
25. Balasch J, Fábregues F. LH in the follicular phase: neither too high nor too low. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(4):406–415. https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61991-8.
26. Cabrera R.A., Stadtmauer L., Mayer J.F., Gibbons W.E., Oehninger S. Follicular phase serum levels of luteinizing hormone do not influence delivery rates in in vitro fertilization cycles down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and stimulated with re- combinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril.* 2005;83(1):42–48. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.050.
27. Hompes P.G., Broekmans F.J., Hoozemans D.A., Schats R., FIRM group. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril.* 2008;89(6):1685–1693. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.039.

References

1. Korsak V.S., Dolgushina N.V., Korneyeva I.V., Koloda YU.A., Smirnova A.A., Anshina M.B. et al. *Female infertility: clinical guidelines.* 2021. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/jenskoe-besplodie-2021.pdf.
2. Alper M.M., Fauser B.C. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reprod Biomed Online.* 2017;34(4):345–353. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010.
3. Howie R., Kay V. Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(4):194–199. https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.4.194.
4. Van Horne A.K., Robinson R., Bates G.W., Arthur N., Neal G.S., Propst A. The Impact of Low Luteinizing Hormone Levels on Implantation and Pregnancy Rates in IVF-ET Cycles Using Recombinant FSH and Ganirelix Acetate®. *Fertil Steril.* 2005;83(5 Suppl.):S32. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.082.
5. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD009154. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3.
6. Out H., Mannaeris B., Driessen S., Bennink H. Recombinant FSH (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies *Hum Reprod Update.* 1996;2(2):162–171. https://doi.org/10.1093/humupd/2.2.162.
7. Levi Setti P.E., Alviggi C., Colombo G.L., Pisanelli C., Ripellino C., Longobardi S. et al. Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. *J Endoc Investig.* 2015;38(5):497–503. https://doi.org/10.1007/s40618-014-0204-4.

8. Wade L., Eriksson K., Sluss P.M., Hall J.E. Serum half-life of pituitary gonadotropins is decreased by sulfonation and increased by sialylation in women. *J Clin Endocrin Metabol.* 2009;94(3):958–964. https://doi.org/10.1210/jc.2008-2070.
9. Orvieto R. HMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in ovarian stimulation for IVF: does the source of LH preparation matter? *Reprod Biomed Online.* 2019;39(6):1001–1006. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.08.010.
10. Frydman R., Howles C.M., Truong F. for The French Multicentre Trialists. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin) HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 2000;15(3):520–525. https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.520.
11. Chen C.D., Chiang Y.T., Yang P.K., Chen M.J., Chang C.H., Yang Y.S., Chen S.U. Frequency of low serum LH is associated with increased early pregnancy loss in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(4):449–457. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.07.001.
12. Berndt S., Perrier d'Hauterive S., Blacher S., Péqueux C., Lorquet S., Munaut C. et al. Angiogenic activity of human chorionic go- nadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *FASEB J.* 2006;20(14):2630–2632. https://doi.org/10.1096/fj.06-5885fje.
13. Ruvolo G., Bosco L., Pane A., Morici G., Cittadini E., Roccheri M.C. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. *Fertil Steril.* 2007;87(3):542–546. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.06.059.
14. Zamah A.M., Hsieh M., Chen J., Vigne J.L., Rosen M.P., Cedars M.I., Conti M. Human oocyte maturation is dependent on LH-stimulated accumulation of the epidermal growth factor-like growth factor, amphiregulin. *Hum Reprod.* 2010;25(10):2569–2578. https://doi.org/10.1093/humrep/deq212.
15. Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(3):hoz017. https://doi.org/10.1093/hropen/hoz017.
16. Lehert P., Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Schertz J., Saunders H., Arriagada P. et al. Recombinant human follicle-stimu- lating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted repro-ductive technology: systematic review and metaanalysis. *Repr Biol Endocrin.* 2014;12:17. https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-17.
17. Vuong T.N., Phung H.T., Ho M.T. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ⩾35 years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2015;30(5):1188–1195. https://doi.org/10.1093/humrep/dev038.
18. König T.E., van der Houwen L.E., Overbeek A., Hendriks M.L., Beutler Beemsterboer S.N., Kuchenbecker W.K. et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2804–2812. https://doi.org/10.1093/humrep/det266.
19. Mochtar M.H., Danhof N., Olugbenga Ayeleke R., van der Veen F., van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD005070. https://doi.org/10.1002/14651858.cd005070.pub3.
20. Krasnopolskaia K.V., Nazarenko T.A., Beketova A.N., Ivakhnenko V.N., Kabanova D.I. LH-containing recombinant and urinary gonadotropins in the prevention of poor ovarian response in IVF-ET. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2013;19(4):67–70. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20282977.
21. Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Agarsheva M.V., Andreeva M.G., Kalinina E.A., Yarotskaya E. Current views of a differentiated approach to choosing a superovulation stimulation protocol in IVF cycles. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(5):38–43. (In Russ.) http://doi.org/10.18565/aig.2016.5.38-43.
22. Turkcapar E., Ozdener T., Batuoglu S. Influence of ovarian stimulation with HMG or recombinant FSH on OHSS prevention in PCO patients undergoing IVF. *Fertil Steril.* 2009;92(3):S96. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1042.
23. Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(1):81–88. https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60559-7.
24. Mak S.M., Wong W.Y., Chung H.S., Chung P.W., Kong G.W., Li T.C., Cheung L.P. Effect of mid-follicular phase recombinant LH versus urinary HCG supplementation in poor ovarian responders under- going IVF – a prospective double-blinded randomized study. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(3):258–266. http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.11.014.
25. Balasch J, Fábregues F. LH in the follicular phase: neither too high nor too low. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(4):406–415. https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61991-8.
26. Cabrera R.A., Stadtmauer L., Mayer J.F., Gibbons W.E., Oehninger S. Follicular phase serum levels of luteinizing hormone do not influence delivery rates in in vitro fertilization cycles down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and stimulated with re-combinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril.* 2005;83(1):42–48. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.050.
27. Hompes P.G., Broekmans F.J., Hoozemans D.A., Schats R., FIRM group. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril.* 2008;89(6):1685–1693. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.039.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Макарова Н.П., Драпкина Ю.С., Смольникова В.Ю.**
Написание текста – **Драпкина Ю.С., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П.**
Обзор литературы – **Смольникова В.Ю., Драпкина Ю.С.**
Перевод на английский язык – **Драпкина Ю.С.**
Анализ материала – **Смольникова В.Ю., Макарова Н.П., Драпкина Ю.С.**
Статистическая обработка – **Макарова Н.П., Драпкина Ю.С.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Natalya P. Makarova, Julia S. Drapkina, Veronika Yu. Smolnikova**
Text development – **Julia S. Drapkina, Veronika Yu. Smolnikova, Natalya P. Makarova**
Literature review – **Veronika Yu. Smolnikova, Julia S. Drapkina**
Translation into English – **Julia S. Drapkina**
Material analysis – **Veronika Yu. Smolnikova, Natalya P. Makarova, Julia S. Drapkina**
Statistical processing – **Natalya P. Makarova, Julia S. Drapkina**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Patient consent to publication. Patients have signed informed consent for publication of their data.

Exchange of research data. Data supporting the study findings are available on request from the author responsible for the correspondence after approval by the lead investigator.

Информация об авторах:

Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; julia.drapkina@gmail.com

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник, старший эмбриолог, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; np_makarova@oparina4.ru

Смольникова Вероника Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; v_smolnikova@oparina4.ru

Information of authors:

Julia S. Drapkina, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Professor B.V. Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; julia.drapkina@gmail.com

Natalya P. Makarova, Dr. Sci. (Biol.), Leading researcher, Senior Embryologist, Professor B.V. Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; np_makarova@oparina4.ru

Veronika Yu. Smolnikova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Professor B.V. Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; v_smolnikova@oparina4.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-42-49

Обзорная статья / Review article

Современные методы экстренной контрацепции: эффективность, безопасность, приемлемость

П.Р. Абакарова✉, https://orcid.org/0000-0002-8243-5272, p_abakarova@oparina4.ru
К.И. Гусаков, https://orcid.org/0000-0003-3895-8225, kigusakov@gmail.com
Э.Р. Довлетханова, https://orcid.org/0000-0003-2835-6685, e_dovletkhanova@oparina4.ru
Е.А. Межевитинова, https://orcid.org/0000-0003-2977-9065, mejevitinova@mail.ru
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме
Предотвращение нежелательной беременности, абортов и их осложнений является одной из главных задач медицины, направленной на сохранение репродуктивного здоровья женщин. Наиболее эффективным методом предотвращения нежеланных беременностей и борьбы с абортами является корректное планирование семьи при помощи высокоэффективных методов контрацепции. В настоящее время по-прежнему наблюдается большое количество случаев нежелательной беременности, риск наступления которой не исключает ни один метод контрацепции. Каждая четвертая беременность в мире является незапланированной, более половины из них заканчиваются абортом, который может представлять угрозу жизни и здоровью женщины. В целом более 90% абортов выполняются в связи с нежелательной беременностью. Экстренная контрацепция в настоящее время продолжает занимать важное место в вопросах планирования семьи. Известно, что чем раньше были использованы методы экстренной контрацепции после незащищенного полового акта, тем выше ее эффективность. Существующее разнообразие методов и схем назначения экстренной контрацепции дает возможность индивидуального подхода к их применению. В статье представлены результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов, оценивающих все применяемые в настоящее время методы экстренной контрацепции с точки зрения доказательной медицины. Описаны принципы действия препаратов, их особенности, влияние на репродуктивную систему, приемлемость.

Ключевые слова: нежелательная беременность, экстренная контрацепция, левоноргестрел, мифепристон, эффективность

Для цитирования: Абакарова П.Р., Гусаков К.И., Довлетханова Э.Р., Межевитинова Е.А. Современные методы экстренной контрацепции: эффективность, безопасность, приемлемость. *Медицинский совет*. 2021;(13):42–49. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-42-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Emergency contraception methods: efficacy, safety and acceptability

Patimat R. Abakarova✉, https://orcid.org/0000-0002-8243-5272, p_abakarova@oparina4.ru
Kirill I. Gusakov, https://orcid.org/0000-0003-3895-8225, kigusakov@gmail.com
Elmira R. Dovletkhanova, https://orcid.org/0000-0003-2835-6685, e_dovletkhanova@oparina4.ru
Elena A. Mezhevitinova, https://orcid.org/0000-0003-2977-9065, mejevitinova@mail.ru
Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract
Prevention of unwanted pregnancies, abortions and their complications is one of the major problems of healthcare. The most effective method of unwanted pregnancies prevention is family planning with highly effective contraceptive methods. Currently number of unwanted pregnancies cases is still numerous. Problem of unwanted pregnancy cannot be solved completely with any method of contraception. Every fourth pregnancy in the world is considered as unplanned, more than half of them end in abortion, which can pose a threat to health of the patient. Overall, more than 90% of abortions are performed due to unwanted pregnancies. Emergency contraception continues to play an important role in family planning today. It is known that the effectiveness of emergency contraception decreases with the time after unprotected sex. Today a variety of emergency contraception methods exists, which allows individual approach to specific patient. The article presents the results of randomized clinical trials and meta-analyses evaluating all currently used methods of emergency contraception from the evidence-based point of view. The article also describes drugs specifics, features, and effects on the reproductive system.

Keywords: unwanted pregnancy, emergency contraception, levonorgestrel, mifepristone, efficacy

For citation: Abakarova P.R., Gusakov K.I., Dovletkhanova E.R., Mezhevitinova E.A. Emergency contraception methods: efficacy, safety and acceptability. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):42–49. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-42-49.

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

© Абакарова П.Р., Гусаков К.И., Довлетханова Э.Р., Межевитинова Е.А., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение репродуктивного здоровья женщин и обеспечение безопасного материнства является приоритетным направлением современной медицины во всем мире. Одна из главных задач в сохранении репродуктивного здоровья женщины – предотвращение нежелательной беременности, абортов и их осложнений. Согласно исследованию J. Bearak et al. [1], каждая четвертая беременность в мире является незапланированной, 56% из которых заканчиваются абортом, представляющим возможную угрозу жизни женщины. В целом более 90% абортов выполняются в связи с нежелательной беременностью [1, 2]. По данным исследования B. Ganatra et al., инициированного ВОЗ, ЮНИСЕФ и Фондом ООН в области народонаселения [3], незапланированные беременности наиболее часто встречаются в странах с низким и средним уровнем доходов[1]. Именно экстренная контрацепция (ЭК) предоставляет женщинам последний шанс предотвратить нежеланную беременность после незащищенного полового акта. Считается, что ЭК особенно важна для женщин, не применяющих контрацептивные средства, поскольку подобный опыт может послужить «мостом» к подбору постоянного метода контрацепции.

Экстренная (или посткоитальная) контрацепция в настоящее время продолжает занимать важное место в вопросах планирования семьи. Несмотря на то что в англоговорящих странах ЭК называют «таблеткой на следующее утро», данный вид контрацепции может применяться непосредственно после незащищенного полового акта, но не позднее 120 ч[2]. Известно, что чем раньше были использованы методы ЭК после незащищенного полового акта, тем выше ее эффективность [4, 5].

МЕТОДЫ ЭКСТРЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

В настоящее время для экстренной контрацепции используют:

- Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие эстроген и прогестерон (метод Юзпе);
- Прогестагены (левоноргестрел), которые в значительной степени вытеснили КОК благодаря высокой эффективности и меньшему количеству побочных эффектов;
- Антигестагены (улипристала ацетат, мифепристон), зарекомендовавшие себя в качестве крайне эффективного метода с минимальным количеством побочных эффектов;
- Внутриматочные средства (медь-содержащие), которые, несмотря на самую высокую эффективность из всех методов ЭК, требуют установки в специализированной клинике, а также применяются в качестве долгосрочного метода контрацепции.

[1] Данные классификации стран мира Всемирного банка. Режим доступа: https://data.worldbank.org/income-level/low-and-middle-income.
[2] Информационный бюллетень ВОЗ «Экстренная контрацепция», 2018 г. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ЭКСТРЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Экстренная контрацепция может потребоваться любой женщине репродуктивного возраста для предотвращения нежелательной беременности. Абсолютных медицинских противопоказаний для использования пероральных препаратов для экстренной контрацепции не существует [6].

Экстренная контрацепция может применяться для предотвращения нежелательной беременности после незащищенного полового контакта в следующих случаях[3] [4, 7]:

- когда не использовались никакие контрацептивы;
- случаи сексуального насилия, когда женщина не была защищена эффективным контрацептивным методом;
- когда имеются основания предполагать, что использованные контрацептивы неэффективны из-за их неудачного или неправильного применения, в т. ч. по следующим причинам:
- разрыв презерватива, соскальзывание или неправильное применение;
- пропуск приема комбинированных пероральных противозачаточных таблеток три или более раз подряд;
- прием таблетки, содержащей только прогестаген (мини-пили), с опозданием более чем на 3 ч после обычного времени приема либо спустя более 27 ч после предыдущего приема таблетки;
- прием таблетки, содержащей дезогестрел (0,75 мг), с опозданием более чем на 12 ч после обычного времени приема либо спустя более 36 ч после приема последней таблетки;
- инъекция норэтистерона энантата (НЭТ-ЭН), содержащая только прогестаген с опозданием более чем на две недели;
- инъекция депо-медроксипрогестерона ацетата (ДМПА), содержащая только прогестаген, с опозданием более чем на четыре недели;
- введение комбинированного инъекционного контрацептива (КИК) с опозданием более чем на семь дней;
- смещение, поломка, разрыв или преждевременное удаление диафрагмы или шеечного колпачка;
- неудавшаяся попытка прервать половой акт (например, эякуляция во влагалище или на внешние гениталии);
- неполное растворение спермицидной таблетки или пленки перед половым актом;
- при использовании методов на основе отслеживания фертильности: ошибки в расчете периода абстиненции, неудавшаяся абстиненция или неудачное применение барьерного метода в фертильные дни цикла;
- экспульсия внутриматочного контрацептивного устройства (ВМК) или гормонального контрацептивного имплантата.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРОГЕН И ПРОГЕСТЕРОН (МЕТОД ЮЗПЕ)

Метод Юзпе назван в честь канадского акушера-гинеколога Альберта Юзпе, который опубликовал первые экспериментальные результаты собственной методики

[3] Информационный бюллетень ВОЗ «Экстренная контрацепция», 2018 г. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception.

использования комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для ЭК в 1972 г. Метод заключается в двукратном приеме (с 12-часовым интервалом) 100 мкг этинилэстрадиола и 500 мкг левоноргестрела (ЛНГ) не позднее 72 ч после незащищенного полового акта. Одним из главных преимуществ данного метода является возможность применения практически всех современных КОК, при этом число таблеток зависит от их состава и дозировки [8].

В настоящее время в связи с появлением более эффективной и безопасной пероральной формы ЭК, содержащей только левоноргестрел, метод Юзпе, широко применявшийся в 1970–1990-х гг., утратил свою актуальность [6].

ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ

Левоноргестрел представляет собой синтетический прогестаген второго поколения, производное 19-нортестостерона. Стандартная схема применения ЛНГ в качестве ЭК осуществляется в течение 72 ч (но не позже 120 ч) после незащищенного полового акта. Существует две схемы приема препарата: однократно 1,5 мг или по 0,75 мг в два приема, принятые с перерывом в 12 ч[4,5]. Данная схема приема ЛНГ позволяет снизить риск наступления нежелательной беременности на 58–93% [9–12]. Согласно данным литературы, эффективность ЛНГ в качестве ЭК в течение 0–24 ч составляет 95% , 24–48 ч – 85%, 48–72 ч – 58% [12].

По данным Кокрейновского обзора 2019 г. [13], эффективность левоноргестрела в качестве метода ЭК достоверно выше, чем эффективность метода Юзпе (ОР 0,57, 95% ДИ 0,39–0,84, 6 РКИ, n = 4750). В мультицентровом рандомизированном исследовании von H. Hertzen et al., в котором сравнивалась эффективность левоноргестрела (1,5 мг) и 10 мг мифепристона в качестве ЭК [14], и в котором приняли участие 4 136 женщин, не было обнаружено статистически значимых различий в эффективности двух препаратов (p = 0,83): частота наступления беременности при приеме мифепристона составляет 1,5%, ЛНГ – 1,5–1,8% (однократная схема 1,5 мг или две дозы по 0,75 мг). Не было выявлено выраженных побочных эффектов, в большинстве случаев менструация наступала в течение 2 дней от ожидаемой даты. У женщин, принимавших левоноргестрел, менструации наступали раньше, чем у тех, кто принимал мифепристон [14]. В рандомизированном исследовании H. Hamoda et al. [10] (n = 2065) также не было выявлено значимых различий в эффективности двух методов (p = 0,46): частота наступления беременности в группе мифепристона составила 1,3%, в группе левоноргестрела – 2,0%.

АНТИГЕСТАГЕНЫ

Мифепристон – антагонист прогестерона, который имеет несколько потенциальных направлений в гинекологической практике, одно из которых – экстренная контрацепция. Контрацептивный эффект мифепристона осуществляется за счет подавления овуляции без ингибирования имплантации посредством перевода прогестероновых рецепторов в неактивную форму [15].

В соответствии с инструкцией [16] для ЭК, препарат принимают в дозе 10 мг в течение 72 ч после незащищенного полового контакта в любую фазу менструального цикла[5].

Назначение мифепристона в фолликулярную фазу менструального цикла задерживает повышение уровня эстрогенов, а также пик ЛГ. В частности, показано, что применение мифепристона в дозе 10 мг приводит к отсрочке овуляции [12, 15].

В исследовании B. Xiao et al. было продемонстрировано, что при применении однократной дозы мифепристона после овуляции значительно подавляется рост эндометрия [17]. В исследованиях на лабораторных животных было установлено, что мифепристон подавляет синтез прогестерона в пролиферативной фазе цикла, а его влияние на овуляцию осуществляется посредством снижения экспрессии ЦОГ-2 гранулезными клетками ооцитов [18].

В Кокрейновском обзоре эффективности методов экстренной контрацепции 2019 г. [13] представлены статистически значимые доказательства того, что мифепристон в малых дозах (10 мг) и улипристала ацетат являются более эффективными методами ЭК, чем 1,5 мг левоноргестрела (ОР 0,72, 95% ДИ 0,52–0,99, 14 РКИ, n = 8752; ОР 0,59; 95% ДИ 0,35–0,99, 2 РКИ, n = 3448 соответственно). При сравнении эффективности мифепристона и медь-содержащего ВМС не было получено статистически значимых данных (ОР 0,33, 95% ДИ 0,04–2,74, 2 РКИ, n = 395). Однако была продемонстрирована более высокая эффективность мифепристона (во всех дозировках) по сравнению с методом Юзпе (ОР 0,14, 95% ДИ 0,05–0,41, 3 РКИ, n = 2144), а риски таких побочных эффектов, как тошнота (ОР 0,63, 95% ДИ 0,53–0,76, 3 РКИ, n = 2186) и рвота (ОР 0,12, 95% ДИ 0,07–0,20, 3 РКИ, n = 2186) были ниже. Следует отметить, что задержка менструации при использовании мифепристона встречалась значимо чаще, чем при всех других методах ЭК [13].

Несмотря на высокую безопасность, эффективность и доступность, в настоящее время только 6 стран зарегистрировали мифепристон в качестве препарата ЭК[6]. Мифепристон в качестве метода ЭК по неизвестным причинам не включен в текущие клинические рекомендации ВОЗ по применению ЭК. Некоторые исследователи [19] связывают это с активным маркетингом мифепристона в качестве препарата для медикаментозного аборта, и его регистрация в качестве препарата ЭК могла внести путаницу касательно правильного назначения. По состоянию на 2020 г. мифепристон зарегистрирован более чем в 70 странах либо как

[4] Официальная инструкции по применению препарата «Постинор», 2021 г.
[5] Официальная инструкции по применению препарата «Мифепристон-72», 2020 г.

[6] International Consortium for Emergency Contraception (ICEC), EC pill types and countries of availability. Available at: https://www.cecinfo.org/country-by-country-information/status-availability-database/ec-pill-types-and-countries-of-availability-by-brand.

отдельный препарат, либо вместе с мизопростолом в качестве препарата для медикаментозного аборта[7]. Именно включение мифепристона в методические рекомендации ВОЗ по экстренной контрацепции будет основополагающим шагом к глобальному расширению доступа женщин многих стран к данному высокоэффективному методу ЭК.

Другим применяемым для ЭК антигестагеном является улипристала ацетат. Данный препарат в качестве ЭК в России не зарегистрирован. Улипристала ацетат – селективный модулятор рецепторов прогестерона, блокируя их, подавляет овуляцию в течение 48–120 ч после незащищенного полового акта. Однократная доза (30 мг) подавляет овуляцию или задерживает ее наступление в зависимости от того, в какую фазу менструального цикла принят препарат. Показано также, что у некоторых женщин прием улипристала ацетата способен блокировать овуляцию уже после пика ЛГ [19].

ВНУТРИМАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА (МЕДЬ-СОДЕРЖАЩИЕ)

Одним из самых эффективных средств для экстренной контрацепции является внутриматочная медь-содержащая спираль (Cu-ВМС), которую в качестве ЭК стали применять в конце 1970-х гг. [20]. Введение внутриматочной медь-содержащей спирали может быть произведено в течение 5 дней после незащищенного полового контакта. При назначении внутриматочной контрацепции в качестве ЭК следует учитывать индивидуальные особенности женщины, противопоказания к введению ВМС и желание пациентки в дальнейшем длительно использовать именно этот метод. Данный метод не рекомендован нерожавшим женщинам, а также пациенткам с высоким риском развития воспалительных заболеваний половых органов, в первую очередь с инфекциями, передаваемыми половым путем, повышенный риск которых возникает при большом количестве половых партнеров и случайных половых связей [20].

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Эффективность превентивной терапии принято измерять путем сравнения вероятности события при применении препарата с вероятностью того, что оно возникнет без лечения. Однако для оценки эффективности ЭК используют наблюдательные исследования, т. к. использование плацебо было сочтено неэтичным. Таким образом, вероятность наступления беременности при отсутствии экстренной контрацепции оценивается косвенно, используя данные о вероятности беременности в соответственный день менструального цикла [21]. Полученные цифры затем сравниваются с фактическим числом беременностей после применения ЭК.

Результаты исследований показали, что эффективность мифепристона для ЭК составляет 99% в первые 48 ч и 98% – при приеме до 72 ч после незащищенного полового контакта [22]. Эффективность ЛНГ в качестве экстренного контрацептива зависит от времени его приема, прошедшего после незащищенного полового акта. Чем больше времени прошло между незащищенным половым контактом и приемом препарата, тем ниже его эффективность (95% в течение 0–24 ч, 85% в течение 24–48 ч и 58% в течение 48–72 ч) [22]. Однако, согласно данным метаанализа G. Piaggio et al. [23], в который были включены 6 794 женщины из четырех рандомизированных клинических исследований ВОЗ, не было выявлено статистически значимой разницы наступления беременности при сравнении групп женщин, принимавших левоноргестрел на первый, второй и третий день после незащищенного полового акта. Особого внимания заслуживает факт того, что риск наступления беременности при приеме левоноргестрела на пятый день был выше практически в 6 раз по сравнению с использованием препарата в первые 24 ч.

Эффективность Cu-ВМС при установке спирали в течение 120 ч после полового акта достигает более 99%, что позволяет позиционировать данный метод ЭК как крайне эффективный.

Метод Юзпе, заключающийся в применении КОК по определенной схеме, также существенно снижает риск наступления нежелательной беременности. Эффективность метода Юзпе по данным последних исследований составляет 47–53% [24].

Важно отметить, что эффективность каждого метода варьирует в зависимости от ряда обстоятельств, включая препарат ЭК, день менструального цикла, промежуток времени между незащищенным половым актом и началом применения ЭК. Кроме того, эффективность ЭК может снижаться при приеме некоторых лекарственных препаратов (например, индукторы цитохрома P450 3A4 [CYP 3A4]), избыточной массе тела женщины. При ИМТ ⩾ 25 кг/м^2 эффективность ЛНГ снижается в 2,09 раза, антигестагенов статистически не изменяется. При ИМТ ⩾ 30 кг/м^2 эффективность ЛНГ снижается в 4,41 раза, антигестагенов – в 2,62 раза[8] [6, 22, 25].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

К побочным эффектам препаратов для ЭК в основном относят тошноту и рвоту, чувство дискомфорта внизу живота, головную боль, головокружение и слабость. Обычно побочные эффекты возникают через несколько дней после приема препарата и чаще всего проходят в течение одного дня. Примерно 50% женщин, принимавших в качестве ЭК метод Юзпе, предъявляли жалобы на тошноту и 20% – на рвоту [26, 27]. Рвота в течение 2 ч

[7] Gynuity Health Projects Mifepristone approvals, June 2020. Available at: https://gynuity.org/assets/resources/biblio_ref_lst_mife_en.pdf.

[8] Family planning: a global handbook for providers: 2011 update. World Health Organization, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, United States Agency for International Development; 2011. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44028/1/9780978856373_eng.pdf, accessed 8 July 2016.

от момента приема препарата способна критически снизить эффективность ЭК, поэтому в некоторых случаях рекомендуется прием повторной дозы препарата. Прием противорвотных препаратов за 1 ч до КОК снижает риск рвоты более чем на 50% [27], однако и у противорвотных препаратов имеются побочные эффекты, и поэтому они не рекомендуются медицинскими ассоциациями в качестве рутинной практики[9,10]. Помимо этого, для снижения риска тошноты иногда рекомендовалось назначать КОК во время приема еды, но в рандомизированном многоцентровом исследовании C. Ellertson et al. не было выявлено статистически значимых различий [28]. Согласно рандомизированному контролируемому исследованию различных методов ЭК ВОЗ, частота тошноты при приеме левоноргестрела по сравнению с КОК была ниже на 50%, а частота рвоты – на 70% [29].

В настоящее время в литературе не представлено крупных исследований о влиянии метода Юзпе на исходы родов при уже наступившей беременности. Однако одно исследование с участием 332 беременных женщин, принимавших левоноргестрел после зачатия, не выявило повышения риска врожденных дефектов [30]. В анализе данных постмаркетингового фармаконадзора антигестагена, в который было включено более 1 млн женщин, при приеме препарата уже после наступления беременности не было выявлено тератогенного эффекта на плод. В целом исходы беременности были известны у 232 женщин [31]. Даже в случае неэффективности ЭК и наступления беременности препарат принимается задолго до начала органогенеза плода и поэтому не должен оказывать тератогенный эффект. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) убрали предупреждение о побочных эффектах КОК на плод уже в 1997 г. [32]. Помимо прочего, в исследованиях J. Trussell et al. и K. Cleland et al. [33, 34] было продемонстрировано, что ЭК не повышает риск внематочной беременности, более того, ЭК снижает абсолютный риск внематочной беременности, т. к. предотвращает саму беременность.

Медь-содержащий ВМК является безопасной формой ЭК. Риск перфорации тканей или экспульсии ВМК оценивается как низкий. Противопоказанием к использованию Cu-ВМК с целью ЭК является сексуальное насилие, поскольку женщине может угрожать значительный риск инфекций, передающихся половым путем (например, хламидиоз или гонорея). Медь-содержащий ВМК не следует применять для экстренной контрацепции тогда, когда женщина уже беременна.

Для применения медь-содержащего ВМК в экстренных целях используются те же критерии, что и в случае его постоянного применения. Женщины, страдающие заболеваниями, отнесенными к категории 3 или 4 медицинских критериев приемлемости для применения медь-содержащих ВМК (такими как невылеченные ВЗОМТ инфекционного происхождения, пуэрперальный сепсис, необъяснимые вагинальные кровотечения, рак шейки матки, тяжелая тромбоцитопения), не должны пользоваться ими в экстренных целях [6].

БЕЗОПАСНОСТЬ ЭКСТРЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

В медицинских критериях приемлемости для использования методов контрацепции ВОЗ 2015 г. [6] не отмечено ни одного состояния, при котором теоретические или доказанные риски превалировали над преимуществами использования метода экстренной контрацепции (КОК, левоноргестрел и антигестагены). Прием ЭК не был ассоциирован ни с одним смертельным исходом и другими тяжелыми осложнениями [35]. ЭК не противопоказана женщинам с эктопической беременностью в анамнезе, кардиоваскулярными заболеваниями, мигренями, заболеваниями печени. Из-за крайне короткой продолжительности влияния гормонального эффекта, ЭК можно применять и женщинам, которым не рекомендовано использование КОК в качестве основного метода контрацепции.

Несмотря на то что прием КОК в качестве ЭК не влияет на факторы свертывающей системы крови, женщинам с инсультом или тромбозом глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе в качестве ЭК рекомендуется назначать ЛНГ, антигестагены или медь-содержащую ВМС вместо метода Юзпе [6–8].

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКСТРЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Перед применением экстренной контрацепции необходимо индивидуальное консультирование пациентки о правильном применении метода ЭК, его преимуществах и недостатках [20, 36]:

- Уточнение даты последней менструации и исключение имеющейся беременности. Если у пациентки не было менструации в ожидаемый срок по другим причинам (применение инъекционного контрацептива, послеродовой период, кормление грудью, нерегулярный менструальный цикл) или пациентка не помнит дату последней менструации, до тех пор пока не будет проведен тест на беременность, ЭК рекомендовать нельзя.
- Уточнение интервала времени, прошедшего с момента незащищенного полового контакта. Если с момента незащищенного полового контакта прошло более 72 ч, гормональные методы ЭК рекомендовать не следует, т. к. их эффективность в данном случае значительно снижается. Следует проконсультировать пациентку о возможности применения ВМС с целью ЭК (до 5 дней после незащищенного полового контакта). После применения ЭК до наступления следующей менструации следует регулярно пользоваться каким-либо дополнительным методом контрацепции.

[9] Emergency Contraceptive Pills Medical and Service Delivery Guidance, Fourth Edition, 2018 International Consortium for Emergency Contraception. Available at: https://www.cecinfo.org/wp-content/uploads/2018/12/ICEC-guides_FINAL.pdf.
[10] Emergency contraception guidelines in European Union countries, European Consortium for Emergency Contraception, 2014. Available at: https://www.ec-ec.org/wp-content/uploads/2014/03/ECEC_EC-Guidelines-in-EU-countries_Feb2014.pdf.

■ Информирование пациентки о возможных побочных эффектах после применения ЭК и способах их профилактики. Если у пациентки отмечается рвота в течение 2 ч после приема гормональной таблетки, то дозу необходимо повторить. Если менструация наступает на неделю позже предполагаемого срока, то необходимо рекомендовать пациентке тест на беременность.

Учитывая, что в ряде случаев гормональная ЭК ведет к нарушению менструального цикла, с целью профилактики следует назначать КОК с первого дня после ЭК. Медицинское наблюдение за пациентками после применения ЭК предусматривает исключение возможной беременности, консультирование относительно выбора метода плановой контрацепции и обучения навыкам правильного применения современных контрацептивов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время по-прежнему наблюдается большое количество случаев нежелательной беременности, риск наступления которой не исключает ни один метод контрацепции. Любой метод ЭК значительно безопаснее, чем аборт, но плановая контрацепция предпочтительнее, чем экстренная. Существующее разнообразие методов и схем назначения ЭК дает возможность индивидуального подхода к их применению. Оказывая консультативную помощь, следует надлежащим способом предоставить женщине полную информацию для выбора оптимального способа контрацепции.

Поступила / Received 02.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2021
Принята в печать / Accepted 26.08.2021

Список литературы

1. Bearak J., Popinchalk A., Alkema L., Sedgh G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet Glob Health*. 2018;6(4):e380–e389. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30029-9.
2. Cleland J. The complex relationship between contraception and abortion. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;62:90–100. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.007.
3. Ganatra B., Gerdts C., Rossier C., Johnson B.R.Jr., Tunçalp Ö., Assifi F. et al Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010–14: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet*. 2017;390(10110):2372–2381. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31794-4.
4. Сухих Г.Т., Серов В.Н. (ред.). *Тактика врача акушера-гинеколога: практическое руководство в 2 ч.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Ч. 2. 320 с. Режим доступа: https://bookmos.ru/components/com_jshopping/files/img_products/taktika-vracha-akushera-ginekologa-prakticheskoe-rukovodstvo-v-2-h-chastyah-komplekt-2020-978-5-9704-5588-3.pdf.
5. Batur P., Kransdorf L.N., Casey P.M. Emergency Contraception. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(6):802–807. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.018.
6. Trussell J., Raymond E.G., Cleland K. Emergency Contraception: A Last Chance to Prevent Unintended Pregnancy. *Contemporary Readings in Law and Social Justice*. 2014;6(2):7–38. Available at: https://www.researchgate.net/publication/242730608_Emergency_Contraception_A_Last_Chance_to_Prevent_Unintended_Pregnancy.
7. Berry-Bibee E., Curtis K., Dragoman M., Gaffield M.L., Jatlaoui T., Kim C. et al. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en.
8. Прилепская В.Н. (ред.). *Руководство по контрацепции*. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 464 с.
9. Durand M., del Carmen Cravioto M., Raymond E.G., Durán-Sánchez O., De la Luz Cruz-Hinojosa M., Castell-Rodríguez A. et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*. 2001;64(4):227–234. https://doi.org/10.1016/s0010-7824(01)00250-5.
10. Hamoda H., Ashok P.W., Stalder C., Flett G.M., Kennedy E., Templeton A. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstet Gynecol*. 2004;104(6):1307–1313. https://doi.org/10.1097/01.aog.0000146286.60138.47.
11. Arowojolu A.O., Okewole I.A., Adekunle A.O. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception*. 2002;66(4):269–273. https://doi.org/10.1016/s0010-7824(02)00337-2.
12. Прилепская В.Н., Мгерян А.Н. Экстренная гормональная контрацепция (обзор литературы). *Гинекология*. 2017;19(1):10–14. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/ekstrennaya-gormonalnaya-kontratseptsiya-obzor-literatury.
13. Shen J., Che Y., Showell E., Chen K., Cheng L. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD001324. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001324.pub5.
14. von Hertzen H., Piaggio G., Ding J., Chen J., Song S., Bártfai G. et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9348):1803–1810. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11767-3.
15. Marions L., Hultenby K., Lindell I., Sun X., Ståbi B., Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):65–71. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02006-9.
16. Xiao B.L., Von Hertzen H., Zhao H., Piaggio G. A randomized double-blind comparison of two single doses of mifepristone for emergency contraception. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3084–3089. https://doi.org/10.1093/humrep/17.12.3084.
17. Mori D., Ogino N., Yonezawa T., Kawaminami M., Kurusu S. Anti-ovulatory effects of RU486 and trilostane involve impaired cyclooxygenase-2 expression and mitotic activity of follicular granulosa cells in rats. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2011;94(3–4):118–123. https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2011.02.002.
18. Rodriguez M.I., Gülmezoglu A.M. Mifepristone for emergency contraception: Case for recommendation in practice guidelines. *Contraception*. 2020;102(6):383–384. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.08.005.
19. Прилепская В.Н. (ред.). *Контрацепция от менархе до менопаузы*. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 352 с.
20. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., Павлович С.В., Донников А.Е., Геворкян Г.А. *Контрацепция у женщин репродуктивного возраста*. М.: Бином; 2019.
21. Wilcox A.J., Weinberg C.R., Baird D.D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1517–1521. https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332301.
22. Максимов М.Л., Толстых Т.С. Экстренная контрацепция: сравнение эффективности применяемых методов. *Лечебное дело*. 2012;(4):58–62. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/ekstrennaya-kontratseptsiya-sravnenie-effektivnosti-primenyaemyh-metodov/viewer.
23. Piaggio G., Kapp N., von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception*. 2011;84(1):35–39. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.11.010.
24. Дикке Г.Б. Информированность об эффективности и безопасности экстренной контрацепции – резерв в профилактике нежеланной беременности. *Медицинский совет*. 2016;(2):92–95. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-92-95.
25. Adanu R., Amaral E., Cameron S. Chipato T., Chou R., Conard J. *Selected practice recommendations for contraceptive use*. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/SPR-3/en/.
26. Dada O.A., Godfrey E.M., Piaggio G., von Hertzen H. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception*. 2010;82(4):373–378. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.06.004.
27. Trussell J., Ellertson C., Stewart F. The effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Fam Plann Perspect*. 1996;28(2):58–64. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8777940/.
28. Ellertson C., Webb A., Blanchard K., Bigrigg A., Haskell S., Shochet T., Trussell J. Modifying the Yuzpe regimen of emergency contraception: a multicenter randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1160–1167. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00353-3.
29. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*.

1998;352(9126):428–433. Available at:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9708750.
30. Zhang L., Chen J., Wang Y., Ren F., Yu W., Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2009;24(7):1605–1611. https://doi.org/10.1093/humrep/dep076.
31. Levy D.P., Jager M., Kapp N., Abitbol J.L. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception*. 2014;89(5):431–433. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.01.003.
32. Rarick L.D. Prescription drug products; certain combined oral contraceptives for use as postcoital emergency contraception. *Federal Regist*. 1997;62:8610–8612. Available at: https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1997-02-25/pdf/97-4663.pdf.
33. Trussell J., Hedley A., Raymond E. Ectopic pregnancy following use of progestin-only ECPs. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2003;29(4):249. https://doi.org/10.1783/147118903101197944.
34. Cleland K., Raymond E., Trussell J., Cheng L., Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2010;115(6):1263–1266. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181dd22ef.
35. Curtis K.M., Berry-Bibee E., Folger S.G., Horton L.G., Jamieson D.J., Jatlaoui T.C. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-4):1–86. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559203/.
36. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Бебнева Т.Н. Пятилетний опыт работы Центра по экстренной контрацепции. *Гинекология*. 2004;6(6):313–315. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21106245.

References

1. Bearak J., Popinchalk A., Alkema L., Sedgh G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet Glob Health*. 2018;6(4):e380–e389. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30029-9.
2. Cleland J. The complex relationship between contraception and abortion. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;62:90–100. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.007.
3. Ganatra B., Gerdts C., Rossier C., Johnson B.R.Jr., Tunçalp Ö., Assifi F. et al Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010–14: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet*. 2017;390(10110):2372–2381. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31794-4.
4. Sukhikh G.T., Serov V.N. (eds.). *Obstetrician-gynecologist tactics: practical guidelines in 2 parts* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. Pt. 2. 320 p. (In Russ.) Available at: https://bookmos.ru/components/com_jshopping/files/img_products/taktika-vracha-akushera-ginekologa-prakticheskoe-rukovodstvo-v-2-h-chastyah-komplekt-2020-978-5-9704-5588-3.pdf.
5. Batur P., Kransdorf L.N., Casey P.M. Emergency Contraception. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(6):802–807. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.018.
6. Trussell J., Raymond E.G., Cleland K. Emergency Contraception: A Last Chance to Prevent Unintended Pregnancy. *Contemporary Readings in Law and Social Justice*. 2014;6(2):7–38. Available at: https://www.researchgate.net/publication/242730608_Emergency_Contraception_A_Last_Chance_to_Prevent_Unintended_Pregnancy.
7. Berry-Bibee E., Curtis K., Dragoman M., Gaffield M.L., Jatlaoui T., Kim C. et al. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en.
8. Prilepskaya V.N. *Contraception guideleines*. 4th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 464 p. (In Russ.)
9. Durand M., del Carmen Cravioto M., Raymond E.G., Durán-Sánchez O., De la Luz Cruz-Hinojosa M., Castell-Rodríguez A. et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*. 2001;64(4):227–234. https://doi.org/10.1016/s0010-7824(01)00250-5.
10. Hamoda H., Ashok P.W., Stalder C., Flett G.M., Kennedy E., Templeton A. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstet Gynecol*. 2004;104(6):1307–1313. https://doi.org/10.1097/01.aog.0000146286.60138.47.
11. Arowojolu A.O., Okewole I.A., Adekunle A.O. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception*. 2002;66(4):269–273. https://doi.org/10.1016/s0010-7824(02)00337-2.
12. Prilepskaya V.N., Mgeryan A.N. Emergency hormonal contraception (literature review). *Ginekologiya = Gynecology*. 2017;19(1):10–14. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/ekstrennaya-gormonalnaya-kontratseptsiya-obzor-literatury.
13. Shen J., Che Y., Showell E., Chen K., Cheng L. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD001324. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001324.pub5.
14. von Hertzen H., Piaggio G., Ding J., Chen J., Song S., Bártfai G. et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9348):1803–1810. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11767-3.
15. Marions L., Hultenby K., Lindell I., Sun X., Ståbi B., Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):65–71. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02006-9.
16. Xiao B.L., Von Hertzen H., Zhao H., Piaggio G. A randomized double-blind comparison of two single doses of mifepristone for emergency contraception. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3084–3089. https://doi.org/10.1093/humrep/17.12.3084.
17. Mori D., Ogino N., Yonezawa T., Kawaminami M., Kurusu S. Anti-ovulatory effects of RU486 and trilostane involve impaired cyclooxygenase-2 expression and mitotic activity of follicular granulosa cells in rats. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2011;94(3–4):118–123. https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2011.02.002.
18. Rodriguez M.I., Gülmezoglu A.M. Mifepristone for emergency contraception: Case for recommendation in practice guidelines. *Contraception*. 2020;102(6):383–384. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.08.005.
19. Prilepskaya V.N. (ed.). *Contraception: from menarche to menopause*. Moscow: MEDpress-inform; 2015. 352 p. (In Russ.)
20. Sukhykh G.T., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Nazarova N.M., Pavlovich S.V., Donnikov A.E., Gevorkyan G.A. *Contraception in women of reproductive age*. Moscow: Binom; 2019. (In Russ.)
21. Wilcox A.J., Weinberg C.R., Baird D.D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1517–1521. https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332301.
22. Maksimov M.L., Tolstykh T.T. Comparison of the effectiveness of the available methods of emergency contraception. *Lechebnoe delo = Medical Business*. 2012;(4):58–62. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/ekstrennaya-kontratseptsiya-sravnenie-effektivnosti-primenyaemyh-metodov/viewer.
23. Piaggio G., Kapp N., von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception*. 2011;84(1):35–39. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.11.010.
24. Dikke G.B. Awareness about the effectiveness and safety of emergency contraception - a reserve in the prevention of unwanted pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(2):92–95. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-92-95.
25. Adanu R., Amaral E., Cameron S. Chipato T., Chou R., Conard J. *Selected practice recommendations for contraceptive use*. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/SPR-3/en/.
26. Dada O.A., Godfrey E.M., Piaggio G., von Hertzen H. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception*. 2010;82(4):373–378. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.06.004.
27. Trussell J., Ellertson C., Stewart F. The effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Fam Plann Perspect*. 1996;28(2):58–64. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8777940/.
28. Ellertson C., Webb A., Blanchard K., Bigrigg A., Haskell S., Shochet T., Trussell J. Modifying the Yuzpe regimen of emergency contraception: a multicenter randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1160–1167. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00353-3.
29. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*. 1998;352(9126):428–433. Available at:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9708750.
30. Zhang L., Chen J., Wang Y., Ren F., Yu W., Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2009;24(7):1605–1611. https://doi.org/10.1093/humrep/dep076.
31. Levy D.P., Jager M., Kapp N., Abitbol J.L. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception*. 2014;89(5):431–433. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.01.003.
32. Rarick L.D. Prescription drug products; certain combined oral contraceptives for use as postcoital emergency contraception. *Federal Regist*. 1997;62:8610–8612. Available at: https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1997-02-25/pdf/97-4663.pdf.
33. Trussell J., Hedley A., Raymond E. Ectopic pregnancy following use of progestin-only ECPs. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2003;29(4):249. https://doi.org/10.1783/147118903101197944.

34. Cleland K., Raymond E., Trussell J., Cheng L., Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2010;115(6):1263–1266. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181dd22ef.
35. Curtis K.M., Berry-Bibee E., Folger S.G., Horton L.G., Jamieson D.J., Jatlaoui T.C. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-4):1–86. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559203/.
36. Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Bebneva T.N. Five-year experience in emergency contraception of National Center. *Ginekologiya = Gynecology*. 2004;6(6):313–315. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21106245.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Абакарова П. Р., Межевитинова Е. А.**
Написание текста – **Абакарова П.Р., Гусаков К.И., Довлетханова Э.Р., Межевитинова Е.А.**
Перевод на английский – **Абакарова П.Р., Гусаков К.И.**
Анализ материала – **Довлетханова Э.Р., Межевитинова Е. А.**
Редактура – **Межевитинова Е. А., Абакарова П. Р.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Patimat R. Abakarova, Elena A. Mezhevitinova**
Text development – **Patimat R. Abakarova, Kirill I. Gusakov, Emira R. Dovletkhanova, Elena A. Mezhevitinova**
Translation into English – **Patimat R. Abakarova, Kirill I. Gusakov**
Material analysis – **Emira R. Dovletkhanova, Elena A. Mezhevitinova**
Editing – **Elena A. Mezhevitinova, Patimat R. Abakarova**

Информация об авторах:

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; p_abakarova@oparina4.ru
Гусаков Кирилл Ильич, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; kigusakov@gmail.com
Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e_dovletkhanova@oparina4.ru
Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; mejevitinova@mail.ru

Information about the authors:

Patimat R. Abakarova, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; p_abakarova@oparina4.ru
Kirill I. Gusakov, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; kigusakov@gmail.com
Elmira R. Dovletkhanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_dovletkhanova@oparina4.ru
Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate of Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; mejevitinova@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-51-66

Оригинальная статья / Original article

Выбор рентгенэндоваскулярного метода лечения миомы матки и возможности продления ремиссии заболевания

А.Э. Маркаров[1], С.В. Апресян[2,3,4], В.И. Димитрова[1], С.А. Папоян[1,5], Д.Г. Громов[1,5], О.А. Слюсарева[1], Lelechka.86@mail.ru, **А.М. Мелкикян[1,5]**

[1] Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

[2] Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева; 129327, Россия, Москва, Ленская ул., д. 15, корп. 1

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

[4] Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

[5] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

Резюме

Введение. В когортном проспективном сравнительном исследовании изучена эффективность интраоперационного введения препарата Антиадгезин и адъювантной терапии Гинестрилом после лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий и эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки.

Цель. Добиться устойчивой ремиссии заболевания, улучшить репродуктивные исходы после миомэктомии.

Материалы и методы. Исследование охватило 100 женщин, перенесших органосохраняющее лечение по поводу миомы матки с 1 января 2015 по 31 декабря 2020 г. Критериями включения являлись возраст 28–45 лет (средний 34 ± 4,5 года), органосохраняющее лечение по поводу миомы матки. Критерии исключения из исследования: возраст старше 45 лет; аллергические реакции на мифепристон, Антиадегизин и контрастные вещества; пациентки, имеющие противопоказания к применению препаратов, с отягощенным соматическим анамнезом, с заболеваниями печени, с гиперпластическими процессами матки (аденомиоз, гиперплазия эндометрия).

Выводы. Показано, что использование Гинестрила в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3 мес. после оперативного лечения по поводу пролиферирующей миомы матки привело к отсутствию рецидивов заболевания в течение двух лет после отмены препарата и возникновению рецидива у одной пациентки спустя три года после лечения. Использование препарата Гинестрил после эмболизации маточных артерий позволило достоверно уменьшить размеры узла на 25% в течение 12 мес., на 50% – спустя 24 мес. и на 70% – через 36 мес. ($p < 0,05$). Интраоперационное применение Антиадгезина позволило предотвратить спайкообразование и возникновение трубно-перитонеального бесплодия.

Заключение. Комплексное лечение миомы матки, включающее проведение миомэктомии и медикаментозной терапии препаратами Антиадгезин и Гинестрил, позволило реализовать репродуктивную функцию у 73,3% пациенток, причем родоразрешение через естественные родовые пути произошло у 40% пациенток.

Ключевые слова: миома матки, эмболизация маточных артерий, временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий, гинестрил, антиадгезин, пролиферирующая миома матки

Для цитирования: Маркаров А.Э., Апресян С.В., Димитрова В.И., Папоян С.А., Громов Д.Г., Слюсарева О.А., Мелкикян А.М. Выбор рентгенэндоваскулярного метода лечения миомы матки и возможности продления ремиссии заболевания. *Медицинский совет*. 2021;(13):51–66. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-51-66.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The choice of the X-ray endovascular method for the treatment of uterine fibroids and the possibility of prolonging the remission of the disease

Arnold E. Markarov[1], Sergey V. Apresyan[2,3,4], Valentina I. Dimitrova[1], Simon A. Papoyan[1,5], Dmitry G. Gromov[1,5], Olga A. Slyusareva[1], Lelechka.86@mail.ru, **Agnessa M. Melkikyan[1,5]**

[1] Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

[2] Eramishantsev City Clinical Hospital; 15, Bldg. 1, Lenskaya St., Moscow, 129327, Russia

[3] Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

[4] Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

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

© Маркаров А.Э., Апресян С.В., Димитрова В.И., Папоян С.А., Громов Д.Г., Слюсарева О.А., Мелкикян А.М., 2021

Abstract

Introduction. In the cohort prospective comparative study, the investigators examined the effectiveness of intraoperative administration of Antiadgesin and adjuvant therapy with Gynestril after laparoscopic-assisted myomectomy combined with temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries and embolization of uterine arteries in the treatment of uterine fibroids.

Objective. To achieve stable remission of the disease, improve reproductive outcomes after myomectomy.

Materials and methods. 100 women who underwent organ-preserving treatment of uterine fibroids from January 1, 2015 to December 31, 2020 were enrolled in the study. The eligibility criteria were as follows: the age of 28–45 years (the mean age was 34 ± 4.5 years), organ-preserving treatment of uterine fibroids. The exclusion criteria from the study were as follows: the age of over 45 years; allergic reactions to mifepristone, Antiadgesin and contrast media; patients with contraindications for use of drugs, with aggravated medical history, with liver diseases, with endometrial hyperplastic processes (adenomyosis, endometrial hyperplasia).

Conclusions. It has been shown that the continuous use of Gynestril at a dose of 50 mg/day for 3 months after surgical treatment due to proliferating uterine fibroids led to the absence of disease-recurrences within two years after discontinuation of the drug, and the occurrence of a relapse in one patient three years after treatment. The use of Gynestril after embolization of the uterine arteries made it possible to statistically reduce the size of the node by 25% within 12 months, 50% after 24 months and 70% – after 36 months. (p <0.05). Intraoperative use of Antiadgesin made it possible to prevent adhesion and development of tubal-peritoneal infertility.

Conclusion. The combination treatment of uterine fibroids, including myomectomy and drug therapy with Antiadgesin and Gynestril, made it possible to implement reproductive function in 73.3% of patients, moreover, 40% of patients had undergone a natural delivery.

Key words: uterine myoma, uterine artery embolization, temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries, ginestril, antiadhesin, proliferating uterine myoma

For citation: Markarov A.E., Apresyan S.V., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Gromov D.G., Slyusareva O.A., Melkikyan A.M. The choice of the X-ray endovascular method for the treatment of uterine fibroids and the possibility of prolonging the remission of the disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):51–66. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-51-66.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре гинекологической заболеваемости миома матки занимает второе место [1], относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов и встречается у каждой 4–5-й гинекологической пациентки старше 35 лет [2–5]. Следует отметить, что в репродуктивном возрасте миома матки не только оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни женщины, но и ограничивает ее репродуктивный потенциал [6–8]. Известно, что миома матки диагностируется у каждой четвертой пациентки (23,5%) с бесплодием, при этом первичное бесплодие выявляется в 18–24% случаев, вторичное – в 25–56%. Это влечет за собой ежегодный рост числа органосохраняющих пластических операций на матке [9].

Ведение пациенток с миомой матки является предметом пристального внимания как мировой, так и отечественной гинекологии [1]. Вопросы лечения больных с миомой матки охватывают широкий спектр консервативных и хирургических методов. При выборе метода лечения гинекологических больных необходимо учитывать совокупность таких факторов, как возраст женщины, состояние ее менструальной и репродуктивной функций, соматический статус [10–12]. В настоящее время существуют следующие методы лечения миомы матки: консервативно-пластический – миомэктомии (лапаротомические, лапароскопические, гистерорезектоскопии); временно-регрессионный – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), мифепристон; стабильно-регрессионный (ишемический) – эмболизация маточных артерий (ЭМА), лапароскопическая окклюзия маточных артерий. Выбор хирургического метода лечения миомы матки – одного из самых распространенных гинекологических заболеваний – продолжает оставаться актуальным вопросом на стыке междисциплинарных отношений в современной медицине [9, 11]. В связи с этим большое внимание медицинского сообщества уделяется возможностям органосохраняющих технологий, в т. ч. включающих комбинацию альтернативных способов хирургического лечения не только с целью сохранения репродуктивной функции, но и исходного качества жизни [9, 11–13]. В последнее десятилетие в России, как и во многих зарубежных странах с высоким экономических уровнем развития, у женщин сформировалась потребность в реализации репродуктивного потенциала в более позднем возрасте. Близость расположения узлов к крупным сосудистым пучкам, особенно в случаях интралигаментарной и перешеечной локализации, серьезно ограничивает возможности миомэктомии из-за риска массивного кровотечения [9, 11, 14, 15].

К хирургическим методам профилактики кровопотери следует отнести как технику самой операции: выбор хирургического доступа, направление разреза миометрия, различные техники ушивания раны, применение лазера, аргона и электрокоагуляции, так и окклюзирующие сосудистые техники: временная окклюзия маточных артерий, ЭМА, временная окклюзия или временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий (ВПА) [9, 11, 14–18]. Выполнение миомэктомии лапаро-

скопическим доступом имеет ряд доказанных преимуществ, однако даже в руках квалифицированного хирурга представляет определенную сложность, особенно при больших размерах или неудобном расположении узлов. Для ликвидации этих недостатков и сохранения преимуществ лапароскопического доступа хирурги используют различные приемы. Особого внимания заслуживают методики временной окклюзии ВПА (патент РФ на изобретение № 2407467) [14, 16] и временной баллонной окклюзии ВПА (патент РФ на изобретение № 2663437) [18], так как они являются надежными и воспроизводимыми и позволяют достоверно снизить кровопотерю, вероятность переливания компонентов крови и сроки пребывания больных в стационаре, не оказывая значимого влияния на общую длительность операции [14, 16–18].

Риски и трудности оперативных вмешательств в гинекологии связаны не только с интраоперационными и ранними послеоперационными осложнениями, но и с большой вероятностью развития спаечного процесса в малом тазу, что может в последующем привести к возникновению трубно-перитонеального бесплодия у пациенток репродуктивного возраста в 15–20% случаев [19, 20]. В связи с этим одной из задач, которая стоит перед хирургом в ходе выполнения малоинвазивных и органосохраняющих операций в гинекологии, является профилактика развития спаечного процесса. Мировой опыт показывает, что интраоперационное использование противоспаечных барьеров в области органов малого таза при проведении лапароскопических операций значительно улучшает отдаленные результаты [21–23].

В настоящее время особого внимания в профилактике спайкообразования в гинекологической практике заслуживает противоспаечный барьер Антиадгезин (STADA). Антиадгезин – противоспаечный гель с уникальным составом, основными действующими веществами которого являются натриевая соль гиалуроновой кислоты и натрия карбоксиметилцеллюлоза. Противоспаечное действие гиалуроновой кислоты реализуется на ранней стадии спайкообразования (в первые 3–4 дня) путем подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов, активности макрофагов, а также посредством ингибирования образования фибрина и создания защитного барьера в виде биологической пленки на поврежденном участке ткани [22–24].

Неоднозначные данные об эффективности органосохраняющих эндоскопических и эндоваскулярных вмешательств, сменивших нередко неоправданную гистерэктомию, объясняются отсутствием дифференцированного выбора технологии, необходимого объема дооперационного и послеоперационного обследований, целесообразности реабилитационных мероприятий [25, 26].

По определению приоритет выбора вмешательства определяют симптомы, размеры и локализация опухоли, количество миоматозных узлов, желание пациентки сохранить матку и репродуктивную функцию [27]. Вопреки обнадеживающим результатам, большинство гинекологов неблагосклонны к условно неагрессивным, основанным на ишемизации тканей, способам лечения миомы матки – ЭМА. Продуктивное использование возможностей малоинвазивной хирургии затрудняют различные данные о темпах сокращения размеров и об объеме деваскуляризации миоматозных узлов, частоте рецидивов [26].

Риск рецидивов после органосберегающих операций возникает у 15–45% пациенток, причем повторная операция более травматична и сопряжена с высоким интраоперационным риском кровотечения и образования послеоперационных спаек, поэтому и возникает необходимость поиска новых возможностей в снижении повторных оперативных вмешательств[1] [28, 29]. Несмотря на внушительное количество отечественных и иностранных источников об исходах органосохраняющих технологий лечения миомы матки, патогенетические механизмы рецидивов миоматозного роста малоизучены, что обосновывает перспективность поиска предикторов заболевания и профилактики рецидивов [30]. Изменения, определяемые влиянием различного воздействия на организм и ткани матки в ходе органосохраняющих вмешательств различного характера, с патофизиологических позиций в научной литературе освещены фрагментарно [31]. Благоприятный исход после лечения миомы матки складывается не только из продуктивного использования возможностей малоинвазивной хирургии, но и системного оздоровления женщин, испытавших операционный стресс. Суть восстановительной терапии сводится не только к созданию оптимальных условий для регенерации травмированных тканей матки, но и к предотвращению рецидива роста миоматозных узлов, спайкообразования и сохранению фертильности [26].

В послеоперационном периоде необходимо проведение противорецидивной терапии, поскольку хирургическое удаление миоматозных узлов не устраняет причины их развития, а интраоперационная травма миометрия повышает риск рецидива миом. Поэтому в настоящее время остается актуальной проблема не только эффективности органосохраняющего хирургического лечения миомы матки, но и назначения противорецидивной медикаментозной терапии.

Спорными и дискутабельными моментами использования противорецидивной терапии являются специфические осложнения, связанные с развитием гормональных и биохимических нарушений, кратковременностью курса терапии, рецидивом заболевания после отмены препаратов, а главное – возможность использования их в молодом возрасте. По мнению большинства исследователей, антигестагены, первым препаратом среди которых стал мифепристон, являются многообещающими в лечении миомы матки [32]. В России зарегистрирован препарат мифепристона Гинестрил (STADA) с дозировкой 50 мг для приема 1 раз в день. Препарат имеет существенные преимущества среди множества других методов лечения благодаря высокой клинической эффективности и хорошей переносимости, что позволяет успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин репродуктивно-

[1] Политова А.К. *Оптимизация хирургического лечения больной миомой матки: автореф. дис. … д-ра мед. наук.* М.; 2014. 52 с.

го возраста и не только в качестве адъювантной терапии, но и в длительном режиме в качестве единственного лечебного средства [32, 33].

Учитывая весомую доказательную базу эффективности противорецидивной терапии Гинестрилом, хорошую переносимость препарата и целесообразность применения для пациенток, планирующих беременность, обоснован широкий интерес специалистов к данному препарату [1, 24, 32].

В связи с этим возникает необходимость в изучении частоты возникновения рецидивов заболевания и реализации репродуктивной функции у пациенток, перенесших органосохраняющее лечение по поводу миомы матки и курс адъювантной терапии Гинестрилом и противоспаечным гелем Антиадгезином.

Цель исследования – улучшить репродуктивные исходы после хирургического лечения миомы матки и продлить ремиссию заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы имени Ф.И. Иноземцева (Москва). В когортное проспективное сравнительное исследование было включено 100 женщин, перенесших органосохраняющее лечение по поводу миомы матки с 1 января 2015 по 31 декабря 2020 г. Исследование не имело конфликта интересов и осуществлялось без финансовой поддержки фармацевтических компаний.

Критерии включения в исследование: возраст 28–45 лет, средний 34 ± 4,5 года; органосохраняющее лечение по поводу миомы матки. Критерии исключения из исследования: возраст старше 45 лет; аллергические реакции на мифепристон, антиадегизин и контрастные вещества; пациентки, имеющие противопоказания к применению препаратов, с отягощенным соматическим анамнезом, с заболеваниями печени, с гиперпластическими процессами матки (аденомиоз, гиперплазия эндометрия). В зависимости от вида рентгенэндоваскулярного органосохраняющего лечения пациентки были разделены на группы (*рис. 1*).

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные и морфологические методы исследования.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании: критерии включения/исключения, антропометрические данные, факт курения и употребления алкоголя, жалобы, анамнез, сопутствующие заболевания, общий осмотр, термометрия, гинекологический статус, ультразвуковое исследование (УЗИ) с допплерометрией, общеклинические лабораторные исследования и вид органосохраняющего оперативного лечения.

Клинико-анамнестический метод – изучение гинекологического анамнеза, особенностей течения и длительности заболевания. Оценка соматического статуса с использованием визуальных и физикальных методов.

Клиническое лабораторное обследование включало: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимию крови, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора, бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала.

Инструментальное обследование включало: трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза с допплерометрией, гистеросальпингографию (гидросальпингографию) спустя 6 мес. после лечения. Объем матки вычисляли по формуле: $V_{матки}$ = L x W x H x 0,523, где $V_{матки}$ – объем матки ($см^3$), L – длина матки, W – ширина матки, H – толщина (см) и 0,523 – постоянный коэффициент.

Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

Материал для морфологического исследования забирался во время инвазивных методов диагностики (аспирационной биопсии эндометрия).

В зависимости от клинических симптомов, размеров, количества, типа и локализации миоматозных узлов по классификации FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics – Международная федерация гинекологии и акушерства) 2011 г., заинтересованности пациенток в репродуктивной функции 100 пациенткам проведено органосохраняющее оперативное вмешательство.

Селективная ЭМА проведена 80 пациенткам с использованием частиц 700–900 микрон. На контрольных ангиограммах маточные артерии визуализировались только в проксимальных сегментах, внутриматочная артериальная сеть не контрастировалась.

Лапароскопическая миомэктомия с временной окклюзией внутренних подвздошных артерий проведена 20 пациенткам по запатентованной методике (патент РФ на изобретение № 2663437) [18]. Операции выполняли с помощью комплекта оборудования для эндоскопических операций фирмы Karl Storz с применением моно- и биполярных электродов. После тщательного гемостаза и санации малого таза на оперированную матку и на брюшину малого таза в местах разделения спаек 15 пациенткам основной группы был нанесен противоспаечный барьер Антиадгезин, а 5 женщинам группы контроля – 0,9%-й раствор хлорида натрия (5 мл).

Гинестрил назначен 77 пациенткам в дозе 50 мг/сут (*табл. 1*) с 1-го дня менструального цикла после оперативного лечения в непрерывном режиме в течение

Таблица 1. Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп
Table 1. Medical and social characteristics of patients from the compared groups

Параметры	Группы			
	После эмболизации маточных артерий (n = 80)		После лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий (n = 20)	
	Контроль 1 (n = 18)	Группа 1 (n = 62)	Контроль 2 (n = 5)	Группа 2 (n = 15)
	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после эмболизации маточных артерий	Без интраоперационного введения Антиадгезина. Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С интраоперационным введением Антиадгезина. С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после хирургического лечения
Возраст, годы (M ± m)	39 ± 3,2	38 ± 2,8	34 ± 3,6	30 ± 2,4
Индекс массы тела, кг/м^2 (M ± m)	25 ± 2,8	27 ± 1,2	24 ± 3,8	24 ± 3,5
Менархе, годы (M ± m)	14 ± 0,8	13 ± 2,2	14 ± 1,2	13 ± 2,8
Возраст начала половой жизни, годы (M ± m)	20 ± 1,2	18 ± 1,2	18 ± 4,2	17 ± 2,2
Характеристика менструальной функции, n (%): – не нарушена; –нарушена	2 (11,1) 16 (88,9)	4 (6,4) 58 (93,6)*	1 (20,0) 4 (80,0)	4 (26,7) 11 (73,3)#
Болевой синдром (ВРШ, ЦРШ, мимическая оценки боли Wong – Baker), n (%): – не выражен; – выражен	3 (16,6) 15 (83,4)	3 (4,8) 59 (95,2)*	– 5 (100)	1 (6,7)# 14 (93,3)#
Длительность заболевания (M ± m), лет	5,2 ± 3,6	4,8 ± 2,4	3,5 ± 1,8	6,4 ± 2,6
Беременность и их исходы: – роды, n (%); – артифициальные аборты, n (%); – выкидыш, n (%); – внематочная беременность, n (%)	18 (100) 6(33,3) 5(27,7) 3 (16,6)	62 (100) 18(29,0) 5(8,1) 4(6,4)	2 (40,0) 3 (60,0) 3 (60,0) 1 (20,0)	5 (33,3)# 7 (46,7)# 5 (33,3)# 1 (6,6)
Сопутствующие гинекологические заболевания, n (%)	7 (38,9)	30 (48,3)*	1 (20,0)	5 (33,3)#
Бесплодие, n (%): – первичное; – вторичное	– 3(16,6)	– 18 (29,0)*	2 (40,0) 3 (60,0)	8 (53,3) 7 (46,7)#
Соматические заболевания, n (%)	9 (50,0)	28 (45,2)	1 (20,0)	3 (20,0)

Примечание. * – p < 0,05 между 1-й и 2-й группами, # – p < 0,05 между 3-й и 4-й группами.

3 месяцев с учетом противопоказаний к его применению; 23 пациентки отказались от приема препарата в послеоперационном периоде и составили контрольные группы.

Основными параметрами эффективности применения Гинестрила считали изменение размеров матки и миоматозных узлов после ЭМА, также оценивали отдаленные результаты спустя 3, 6, 12, 18, 24, 36 мес. после лечения в виде возникновения рецидивов заболевания.

Критериями эффективности лечения и профилактики спаечной болезни матки и органов малого таза являлись: купирование болевого синдрома и отсутствие признаков спаечной болезни по данным гидросальпингографии спустя 6 мес. после операции.

Также проводили оценку реализации репродуктивной функции пациенток в виде наступления беременности в течение трех лет после лечения и ее исход.

Оценку переносимости препаратов пациенткам проводили на основании частоты возникновения побочных эффектов, динамического клинического наблюдения.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA 12.0, SPSS Statistics. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения заболевания.

Возраст обследуемых женщин составил от 28 до 45 лет (34 ± 4,5 года). При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий в менархе и начале половой жизни, индексе массы тела, длительности заболевания, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваниях (*табл. 1*).

При сборе анамнеза у 7% женщин миома матки имела бессимптомное течение, 93% пациенток беспокоил болевой синдром, у 89% отмечалось нарушение менструального цикла по типу обильных маточных кровотечений, и у 85% эти жалобы сочетались. В итоге у 93 пациенток из 100 был в разной степени выражен болевой синдром.

Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по вербальной рейтинговой шкале (ВРШ), цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) и мимической оценке боли Wong – Baker. У 47 пациенткок присутствовала слабая боль по ВРШ, 2 балла по ЦРШ, которую можно было игнорировать. У 28 пациенток присутствовала боль средней интенсивности по ВРШ, 4–5 баллов по ЦРШ, которая мешала деятельности; у 18 пациенток отмечалась сильная боль по ВРШ, 7 баллов ЦРШ, которая мешала основным потребностям.

Длительность заболевания с момента выявления составила от 2 до 10 лет.

Гинекологический анамнез был отягощен у 43 женщин, у 18 из них отмечались заболевания шейки матки и у 25 – воспалительные заболевания органов малого таза.

Соматический анамнез был отягощен у 41 пациентки: у 34 выявлена постгеморрагическая анемия, у 3 – ожирение, у 6 – заболевание желудочно-кишечного тракта и у 4 – заболевания сердечно-сосудистой системы.

В клиническом анализе крови уровень гемоглобина – от 90 до 136 г/л (средний 110 ± 15,6 г/л), число лейкоцитов, тромбоцитов в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено.

При аспирационной биопсии эндометрия на 5–7-й день менструального цикла патологии эндометрия не выявлено.

При УЗИ размеры матки соответствовали сроку от 8 до 16 нед. (в среднем 12 ± 4,1), объем матки от 203,8 до 1996,8 см^3 (средний объем 823,7 ± 52,1), количество миоматозных узлов от 1 до 10 (4,4 ± 1,4), наибольший линейный размер миоматозных узлов – от 4 до 12 см (средней 6,5 ± 2,4) (*табл. 2*).

Таблица 2. Исходные ультразвуковые характеристики матки и миоматозных узлов
Table 2. Initial ultrasound characteristics of the uterus and myomatous nodules

Параметр	Пациенты на эмболизацию маточных артерий (n = 80)				Пациенты на лапароскопическую миомэктомию с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий (n = 20)			
	Контроль 1 (n = 18)		Группа 1 (n = 62)		Контроль 2 (n = 5)		Группа 2 (n = 15)	
	M	95% ДИ	M	95% ДИ	M	95% ДИ	M	95% ДИ
Наибольший линейный размер матки, см	13,1	8,6–17,4	13,2	9,0–17,6	15,3	10,6–19,5	15,4	10,8–19,7
Объем матки, см^3	918,1	888,7–948,7	1033,3	948,8–1129,1	1328,8	1143,5–1522,9	1528,8	1436,3–1640,1
Количество миоматозных узлов	3	1–5	5	2–7	2	1–4	3	1–5
Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	7,4	5,3–9,5	7,8	5,7–9,9	10,1	8,0–12,2	12,1	9,7–14,5

В зависимости от клинических симптомов, размеров, количества, типа и локализации миоматозных узлов по классификации FIGO 2011 г., заинтересованности пациенток им проведено хирургическое органосохраняющее лечение: 80 пациенткам, не заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, с субмукозно-интрамуральной миомой классов 0–4 по FIGO 2011 г. – ЭМА, и 20 пациенткам, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, с субсерозно-интрамуральной миомой классов 5–8 по FIGO, размерами узлов более 8 см, располагающимися интралигаментарно, в перешеечной области, в области сосудистых пучков произведена миомэктомия лапароскопическим доступом с временной баллонной окклюзией ВПА. Баллонная окклюзия ВПА составила 60 ± 15,8 мин.

В конце лапароскопического этапа операции 15 пациенткам 2-й группы на область послеоперационного рубца на матке и область органов малого таза введен противоспаечный барьер Антиадгезин, в то время как 5 пациенткам контрольной 2-й группы наносили 0,9%-й раствор хлорида натрия. После нанесения противоспаечного геля Антиадгезина на область послеоперационного рубца на матке и органы малого таза ни в одном из случаев не зарегистрировано аллергических реакций или инфекционно-воспалительных осложнений, нежелательных явлений или неблагоприятных событий. Все больные отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. Обработка операционного поля гелем Антиадгезин существенно не повлияла на длительность оперативного вмешательства. Средняя продолжительность операций у пациенток основной группы и группы сравнения достоверно не различалась и составила 64 ± 14 и 66 ± 13 мин соответственно.

Интраоперационных и послеоперационных осложнений у прооперированных больных не отмечалось. Менструальный цикл восстанавливался в течение 14–21 дня после операции.

С 1-го дня менструального цикла 15 пациенткам после лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией ВПА был назначен прием препарата Гинестрил в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3 мес.

При гистологическом и иммуногистохимическом (ER, PR, Ki-67, Bcl-2, VEGF) исследованиях миоматозных узлов у 20 (100%) пациенток выявлена пролиферирующая миома матки.

У 52 пациенток с интрамуральной миомой классов 3–4 по классификации FIGO после ЭМА прием Гинестрила начинался с 1-го дня менструального цикла в непрерывном режиме в течение 3 мес., а у 10 пациенток с субмукозно-интрамуральной миомой классов 0–2 – с 1-го дня менструального цикла после экспульсии (самопроизвольного рождения) миоматозного узла.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил отмечено развитие аменореи у 100% больных. Спустя 1 мес. после отмены препарата восстанавливался нормальный менструальный цикл.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил у 58 пациенток болевой синдром отсутствовал. У 15 пациенток, которых беспокоила сильная боль, через месяц после лечения Гинестрилом присутствовала слабая боль по ВРШ, 2 балла по ЦРШ, которую они спокойно могли переносить без использования нестероидных противовоспалительных препаратов, данные симптомы исчезли у пациенток спустя 3 мес. после медикаментозного лечения. Также следует отметить, что у 14 пациенток после комплексного хирургического лечения с интраоперационным введением противоспаечного геля Антиадгезина и адъювантной терапии Гинестрилом болевой синдром отсутствовал, что также можно связать с устранением патологического процесса и отсутствием спаечной болезни. У 20 пациенток, отказавшихся от приема Гинестрила, спустя месяц после хирургического лечения интенсивность боли уменьшилась до слабой и умеренной по ВРШ соответственно, 2–4 балла по ЦРШ, спустя 3 мес. интенсивность боли не изменилась.

В клиническом анализе крови у 34 выявлена постгеморрагическая анемия. У 3 пациенток после лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий динамика показателей гемоглобина не зависела от назначения адъювантной терапии Гинестрилом, что обусловлено небольшим количеством пациентов с постгеморргагической анемией, включенных в данную группу исследования.

У 25 пациенток после ЭМА с курсом адъювантной терапии Гинестрилом достоверно происходило более быстрое восстановление показателей гемоглобина спустя 3 и 6 мес. после лечения по сравнению с контрольной группой. Спустя 12, 24 и 36 мес. после лечения различия носили недостоверный характер (*табл. 3*).

В исследование были включены пациентки с отсутствием заболеваний печени и показателями аминотрансфераз в пределах референсных значений. За время исследования не было выявлено отклонений показателей печеночных ферментов от референсных значений.

В результате проведенных исследований было выявлено, что при использовании препарата Гинестрил в послеоперационном периоде у 14 (93,3%) пациенток размеры матки уменьшились по сравнению с пациентками, отказавшимися от приема Гинестрила, где размеры матки даже спустя 6 мес. после проведенного хирургического лечения оставались крупнее нормы.

Спустя 3 мес. после лечения объем матки у 93,3% обследуемых женщин уменьшился на 87,3 ± 5% от исходных размеров после хирургического лечения ($p < 0,05$) и по сравнению с пациентками, не получавшими лечение, – на 64,4 ± 9,6 % ($p<0,05$), причем степень уменьшения размеров матки не зависела от возраста обследуемых женщин. Увеличение объема матки спустя 12, 24 и 36 мес. после лапароскопической миомэктомии с временной окклюзией ВПА без адъювантной терапии Гинестрилом происходит за счет рецидива заболевания и появления новых миоматозных узлов (*табл. 4*).

Таблица 3. Динамика показателей гемоглобина у пациенток с постгеморрагической анемией, M ± m (г/л)
Table 3. Changes in hemoglobin levels in patients with posthemorrhagic anemia M ± m (g/l)

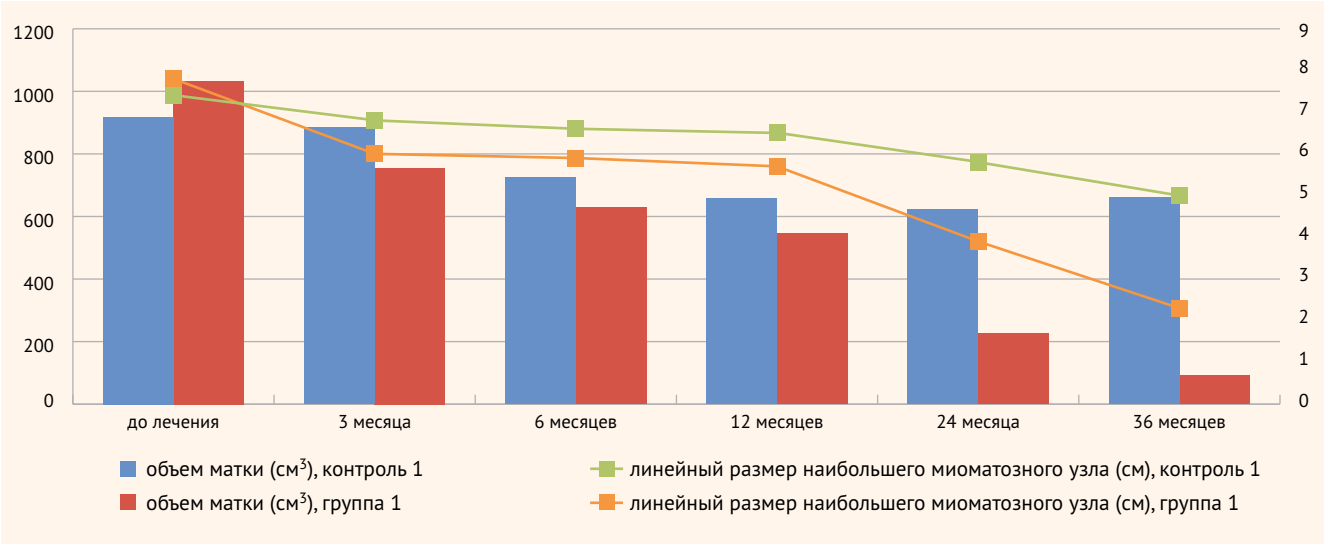
Время после лечения, месяцы	Группы			
	После эмболизации маточных артерий (n = 31)		После лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий (n = 3)	
	Контроль 1 (n = 6)	Группа 1 (n = 25)	Контроль 2 (n = 1)	Группа 2 (n = 2)
	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после эмболизации маточных артерий	Без интраоперационного введения Антиадгезина. Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С интраоперационным введением Антиадгезина. С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после хирургического лечения
До лечения	99 ± 8,9	100 ± 11,4	109	110 ± 11,4
3	105 ± 6,9	118 ± 6,4*	112	118 ± 8,7
6	110 ± 5,9	126 ± 4,4*	118	120 ± 6,5
12	120 ± 8,6	130 ± 6,6	119	124 ± 4,5
24	126 ± 4,4	128,4 ± 4,6	120	126 ± 5,5
36	124,0 ± 0,4	129 ± 3,5*	118	124 ± 3,5

Примечание. * – p < 0,05 между 1-й и 2-й группами, # – p < 0,05 между 3-й и 4-й группами.

Таблица 4. Ультразвуковые характеристики матки и миоматозных узлов после лечения
Table 4. Ultrasound characteristics of the uterus and myomatous nodules after treatment

Время после лечения	Параметр	Пациенты после эмболизации маточных артерий (n = 80)			
		Контроль 1 (n = 18)		Группа 1 (n = 62)	
		M	95% ДИ	M	95% ДИ
Через 3 месяца	Наибольший линейный размер матки, см	12,8	10,4–15,2	11,4	9,3–13,5
	Объем матки, $см^3$	883,5	813,9–952,2	755,1	705,9–802,4
	Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	6,8	5,3–8,2	6,0	4,5–7,5
Через 6 месяцев	Наибольший линейный размер матки, см	12,0	10,5–13,5	11,0	9,5–12,5
	Объем матки, $см^3$	723,58	683,8–762,6	629,1	590,3–667,7
	Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	6,6	5,1–8,0	5,9	4,4–7,3
Через 12 месяцев	Наибольший линейный размер матки, см	11,5	9,8–13,2	10,4	9,0–11,8
	Объем матки, $см^3$	657,8	606,8–707,5	546,5	501,6–625,9
	Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	6,5	5,8–7,2	5,7	5,2–6,2
Через 24 месяца	Наибольший линейный размер матки, см	11,0	9,5–12,5	8,0	6,5–9,5
	Объем матки, $см^3$	621,6	590,7–651,2	226,7	198,9–266,4
	Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	5,8	4,9–6,6	3,9	3,1–4,6
Через 36 месяцев	Наибольший линейный размер матки, см	11,5	10,0–12,9	6,0	5,2–6,7
	Объем матки, $см^3$	661,5	616,3–709,1	90,6	82,7–97,6
	Наибольший линейный размер доминирующего узла, см	5,0	4,3–5,7	2,3	2,0–2,5

Рисунок 2. Динамика объема матки и линейного размера наибольшего миоматозного узла после комплексного лечения
Figure 2. Changes in the size of the uterus and the linear size of the largest myomatous nodule after combination treatment



При анализе динамики уменьшения размеров матки после ЭМА и адъювантной терапии препаратом Гинестрил выявлено, что спустя 36 мес. после комплексного лечения объем матки уменьшился на 90%, линейный размер наибольшего миоматозного узла – на 70%, и размеры матки практически достигли вариантов возрастной нормы ($p < 0,05$). У пациенток после ЭМА без адъювантной терапии значительного уменьшения объема матки не произошло ввиду появления рецидива заболевания у 44,4% пациенток спустя 36 мес. после ЭМА *(табл. 4)*.

У 62 пациенток после ЭМА спустя 3 мес. лечения препаратом Гинестрил отмечалось уменьшение миоматозных узлов в среднем на 1,8 ± 0,4 см, что объясняется эффективность ЭМА, дополненной адъювантной терапией. Спустя 12 мес. размеры узла уменьшились на 25%, на 50% – спустя 24 мес., и на 70% – спустя 36 мес. ($p < 0,05$) (*табл. 4, рис. 2*).

Побочные реакции на препарат Гинестрил были выявлены у одной пациентки в виде тошноты в первые 3 дня во время приема первой упаковки препарата. В ходе исследования индивидуальной непереносимости препарата, а также осложнений при приеме не отмечалось. Переносимость препарата хорошая, ни одна пациентка не отказывалась от приема препарата в течение исследования.

Отдаленные результаты исследований спустя 3, 6, 12, 18 и 24 мес. после лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией ВПА и адъювантной терапией препаратом Гинестрил не выявили рецидивов заболевания. У одной пациентки (6,6%) выявлен рецидив миомы матки спустя 36 мес. после проведенного лечения. У двух (40%) пациенток после лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией ВПА субсерозно-интрамуральных узлов классов 5–6, отказавшихся от медикаментозной терапии Гинестрилом, зарегистрирован рецидив заболевания спустя 12 мес. после оперативного лечения, у 4 (80%) пациенток – спустя 18 мес. и у 5 (100%) – через 24 мес.

После ЭМА и курса лечения Гинестрилом рецидив заболевания не выявлен у 62 (100%) пациенток спустя 36 мес. после лечения, причем миоматозные узлы у 58 (93,5%) пациенток уменьшились до клинически незначимых, и их размеры изменились на 3,4 ± 1,4 см. Из 18 пациенток, отказавшихся от приема препарата, через 12 мес. зарегистрирован рецидив заболевания у 2 (11,1%) пациенток, спустя 18 мес. – у 4 (22,2%), 24 мес. – у 6 (33,3%) и спустя 36 мес. – у 8 (44,4%). Рецидив заболевания оценивали при появлении новых миоматозных узлов и возобновлении роста имеющихся в течение периода наблюдения (*табл. 5*).

С целью оценки эффективности противоспаечной терапии пациенткам второй группы спустя 6 мес. после лечения кроме стандартного трансвагинального УЗИ была выполнена гидросальпингография. У 15 (100%) пациенток 2-й группы, перенесших оперативное лечение с интраоперационным введением Антиадгезина, признаков спаечной болезни не было выявлено по данным гидросальпингографии. Маточные трубы были проходимы с обеих сторон у 14 пациенток, у 1 пациентки правая маточная труба была удалена ранее по поводу внематочной беременности, а левая оказалась проходимой. У 2 пациенток (40%) 2-й контрольной группы были выявлены УЗ признаки спаечной болезни, что подтвердилось при проведении гидросальпингографии.

В течение 36 мес. беременность наступила у 13 пациенток из 20 после миомэктомии, и 80 пациенток не планировали беременность, поэтому и выбором хирургического лечения явилась ЭМА, но у 23 пациенток зарегистрирована незапланированная беременность, закончившаяся своевременными родами у 20 женщин (*табл. 6*).

У 2 (25%) пациенток после миомэктомии без адъювантной терапии препаратом Гинестрил наступила беременность, но только лишь у одной пациентки закончилась самопроизвольными родами. После лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией ВПА, интраоперационным введением Антиадгезина и трехме-

Таблица 5. Рецидивы заболевания, n (%)
Table 5. Disease relapses, n (%)

Время после лечения, месяцы	Группы			
	После эмболизации маточных артерий (n = 80)		После лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий (n = 20)	
	Контроль 1 (n = 18)	Группа 1 (n = 62)	Контроль 2 (n = 5)	Группа 2 (n = 15)
	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после эмболизации маточных артерий	Без интраоперационного введения Антиадгезина. Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С интраоперационным введением Антиадгезина. С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после хирургического лечения
3	0	0	0	0
6	0	0	0	0
12	2 (11,1)	0	2 (40)	0
18	4 (22,2)	0*	4 (80)	0#
24	6 (33,3)	0*	5 (100)	0#
36	8 (44,4)	0*	5 (100)	1 (6,6)#

Примечание. * – p < 0,05 между 1-й и 2-й группами, # – p < 0,05 между 3-й и 4-й группами.

Таблица 6. Репродуктивная функция
Table 6. Reproductive function

Параметры	Группы			
	После эмболизации маточных артерий (n = 80)		После лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий (n = 20)	
	Контроль 1 (n = 18)	Группа 1 (n = 62)	Контроль 2 (n = 5)	Группа 2 (n = 15)
	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после эмболизации маточных артерий	Без интраоперационного введения Антиадгезина. Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С интраоперационным введением Антиадгезина. С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после хирургического лечения
Наступление беременности, n (%)	2 (11,1)	21 (33,8)*	2 (40%)	11 (73,3)#
Замершая беременность, выкидыш, n (%)	1 (50)	2 (9,5)*	1 (50%)	1 (9,1)
Роды, n (%)	1 (50)	19 (90,5)*	1 (50%)	10 (90,9)#

Примечание. * – p < 0,05 между 1-й и 2-й группами, # – p < 0,05 между 3-й и 4-й группами.

сячной противорецидивной терапии препаратом Гинестрил беременность наступила у 11 (73,3%) пациенток и у 10 (90,9 %) закончилась своевременными родами. После ЭМА и терапии препаратом Гинестрил беременность наступила у 21 (33,8%) пациентки и закончилась родами у 19 (90,5%).

Беременных после хирургического лечения миомы матки следует относить группе высокого риска акушерских и перинатальных осложнений. Наиболее частым осложнением во всех группах была угроза прерывания беременности: у 5 (50,0%) беременных после миомэктомии и у 1 (100%) в контрольной группе. Угроза преждевременных родов требовала стационарного лечения у каждой четвертой пациентки во всех группах. Среди других осложнений беременности были выявлены анемия – 42%, преэклампсия – 13%, фетоплацентарная недостаточность – 13% (*табл. 7*).

Частота осложненного течения беременности не зависит от предшествующего метода лечения миомы матки. Из 11 (73,3%) пациенток, у которых наступила беременность, у 10 (90,9%) беременность завершилась своевременными родами, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата Гинестрил и Антиадгезина на репродуктивный прогноз.

К настоящему времени в достаточной степени не изучены морфофункциональные особенности рубца на матке

Таблица 7. Течение беременности и родов
Table 7. Course of pregnancy and labour

Параметры	Группы			
	После эмболизации маточных артерий (n = 20)		После лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий (n = 11)	
	Контроль 1 (n = 1)	Группа 1 (n = 19)	Контроль 2 (n = 1)	Группа 2 (n = 10)
	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после эмболизации маточных артерий	Без интраоперационного введения Антиадгезина. Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С интраоперационным введением Антиадгезина. С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после хирургического лечения
Угроза прерывания беременности, n (%)	1 (100)	9 (47,4)*	1 (100)	5 (50,0)#
Угроза преждевременных родов, n (%)	1 (100)	7 (36,8)	1 (100)	3 (30,0)
Анемия, n (%)	–	10 (52,6)	1 (100)	2 (20,0)
Преэклампсия, n (%)	–	3 (15,7)	–	1 (10,0)
Фетоплацентарная недостаточность, n (%)	–	3 (15,7)*	–	1 (10,0)

Примечание. * – p < 0,05 между 1-й и 2-й группами, # – p < 0,05 между 3-й и 4-й группами.

после консервативной миомэктомии, не существует достоверных методов диагностики состоятельности рубца на матке во время беременности, в особенности при выполнении миомэктомии по задней стенке матки. В связи с этим отсутствуют научно обоснованные рекомендации о времени наступления беременности после операции на матке, ведении беременности и родов. Существуют различные мнения по поводу родоразрешения пациенток после миомэктомии через естественные родовые пути.

В данном исследовании вопрос о методе родов решался в каждом случае индивидуально в зависимости от совокупности факторов: величины и количества удаленных узлов, их локализации, вскрытия полости матки во время операции, восстановления целостности миометрия с помощью наложения швов, сроков наступления беременности и характера ее течения, наличия сопутствующей соматической патологии (*табл. 8*).

Самым распространенным методом родоразрешения после миомэктомии было кесарево сечение, которое было выполнено в 64,5% случаев, учитывая возраст, экстрагенитальные заболевания, длительность бесплодия. Показаниями к абдоминальному родоразрешению, обусловленными характером предшествующей миомэктомии, являются: расположение рубца по задней стенке матки, где невозможны клиническая и ультразвуковая оценка его состоятельности; рубец после удаления атипично расположенных миоматозных узлов (шеечно-перешеечной и интралигаментарной локализации), а также наличие двух и более рубцов после энуклеации опухолевых узлов больших размеров. У большинства (85%) кесарево сечение было выполнено в плановом порядке. У 15% пациенток было произведено экстренное кесарево сечение по акушерским показаниям: слабость родовой деятельности, острая гипоксия плода, преждевременное излитие околоплодных вод на фоне биологической незрелости родовых путей. ЭМА в анамнезе не являлась показанием к оперативному родоразрешению. Во время кесарева сечения у пациенток 2-й группы оценивали наличие спаечного процесса. У пациенток после лапароскопической миомэктомии с временной окклюзией ВПА и интраоперационным введением Антиадгезина не было выявлено спаечного процесса, в отличие от пациентки, которой была проведена только лапароскопическая миомэктомия.

Критериями отбора пациенток для вагинальных родов являлись отсутствие акушерских показаний и удаление во время предшествующей миомэктомии субсерозных или единичных интерстициальных узлов без вскрытия полости по передней стенке матки. Родоразрешение через естественные родовые пути имело место у 35% пациенток.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с современной тенденцией к планированию беременности в более позднем репродуктивном периоде увеличивается доля пациенток с гинекологической патологией, в т. ч. и с миомой матки. Учитывая высокую частоту выявления заболевания и возрастающую потребность женщин в решении репродуктивных проблем, следует отметить, что органосохраняющее лечение при миоме матки является одним из приоритетных направлений гинекологии [34].

Проанализированы отдаленные результаты лапароскопической миомэктомии с временной баллонной

● ***Таблица 8.*** Родоразрешение
● ***Table 8.*** Childbirth

Параметры	Группы			
	После эмболизации маточных артерий (n = 20)		После лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий (n = 11)	
	Контроль 1 (n = 1)	Группа 1 (n = 19)	Контроль 2 (n = 1)	Группа 2 (n = 10)
	Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после эмболизации маточных артерий	Без интраоперационного введения Антиадгезина. Без адъювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С интраоперационным введением Антиадгезина. С адъювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев после хирургического лечения
Через естественные родовые пути, n (%)	–	7 (36,8)	–	4 (40)#
Плановое кесарево сечение, n (%)	1 (100)	10 (52,6)*	1 (100)	5 (50)#
Экстренное кесарево сечение, n (%)	–	2 (10,5)	–	1 (10)

Примечание. * – p < 0,05 между 1-й и 2-й группами, # – p < 0,05 между 3-й и 4-й группами.

окклюзией ВПА у 15 пациенток, которым интраоперационно вводился противоспаечный гель Антиадгезин и в послеоперационном периоде проводилась адъювантная терапия препаратом Гинестрил. Выявлено, что применение Гинестрила в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3 мес. после хирургического органосохраняющего лечения по поводу пролиферирующей миомы матки классов 5–8 по классификации FIGO 2011 г. привело к достоверному снижению объема матки у 93,3% женщин ($p < 0,05$) и отсутствию спайкообразования по данным гидросальпингографии и во время операции кесарева сечения. Полученные данные сопоставимы с исследованиями, в которых сообщается, что проведение раннего этапа реабилитации репродуктивной функции женщин после миомэктомии с использованием инновационного средства для профилактики спайкообразования – рассасывающегося геля Антиадгезин – является научно обоснованным, и его применение не приводит к развитию аллергических реакций или воспалительных осложнений, что позволяет считать методику безопасной [22, 24, 26].

Миомэктомия сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, возникающих в 7,7–12,7% наблюдений [35]. Послеоперационное ведение пациенток подразумевает контрацепцию в течение 6–12 мес., оптимальным сроком наступления беременности являются 8–12 мес. после операции, что снижает риск несостоятельности рубца на матке. При отсутствии антирецидивной терапии у 48% пациенток в течение 6–12 мес. после операции отмечается рецидив заболевания, что является серьезным фактором риска репродуктивного прогноза[2] [26, 33, 36]. В нашем исследовании в течение 24 мес. после адъювантной терапии рецидивы заболевания не были зарегистрированы, 1 рецидив заболевания был выявлен спустя 36 мес. после лечения, и 73,3% пациенток смогли реализовать свою репродуктивную функцию. В исследовании А.З. Хашукоевой и др. (2017) при динамическом наблюдении за 35 пациентками, получавшими терапию Гинестрилом после лапароскопической миомэктомии, через 3, 6, 9 мес. рецидивы заболевания не были зарегистрированы [1]. В проспективном наблюдательном исследовании И.Ф. Фаткуллина и др. установлено, что лапароскопическая миомэктомия интерстициальных миоматозных узлов привела к восстановлению фертильности у 41,3% пациенток с бесплодием и миомой матки [32].

Наступление беременностей у 11 (73,3%) пациенток, закончившихся своевременными родами у 10 (90,9%), свидетельствует о благоприятном влиянии препарата Гинестрил на репродуктивный прогноз. Согласно исследованию И.Ф. Фаткуллина и др., репродуктивный прогноз после миомэктомии наиболее благоприятен для женщин в возрасте 24–34 года в период 6–24 мес. после операции, но существенно ухудшается через 24 мес. после вмешательства, возможно, за счет увеличения частоты рецидивов, а также при возрасте пациентки 35 лет и старше и наличии сопутствующих причин бесплодия, длительности бесплодия до операции более 2 лет. Наступление беременности необходимо планировать на возможно более ранний срок (6–24 мес.) после миомэктомии, индивидуально, с учетом состояния рубца на матке. При высоком риске рецидива миомы (множественные узлы), при необходимости отложить реализацию репродуктивных планов целесообразно применение адъювантной терапии [32]. В проведенном исследовании 60% женщин родоразрешены путем операции кесарева сечения, роды через естественные родовые пути состоялись у 40% пациенток. Данные результаты сопоставимы с другими отечественными исследованиями. По данным Ю.Е. Караваева, путем кесарева сечения родоразрешают 72,6% пациен-

[2] Караваев Ю.Е. *Репродуктивная функция женщин после операции миомэктомии, выполненной разными доступами: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* М.; 2015.

ток после миомэктомии[3]. Однако зарубежные многочисленные исследования показывают, что успех влагалищных родов после миомэктомии достигает 89% [37]. Боязнь российских акушеров-гинекологов перед родами с рубцом на матке после миомэктомии объясняется отсутствием до настоящего времени надежных методов оценки состоятельности рубца на матке, доказанной низкой информативности ультразвукового сканирования для определения состоятельности рубца в связи с особенностями репаративных процессов в стенке матки после миомэктомии[4] [37]. Также отмечено, что применение данного препараты увеличивает безрецидивный период и увеличивает шансы результативности вспомогательных репродуктивных технологий [1].

В последние десятилетия широкое распространение в качестве самостоятельного метода приобретает ЭМА [9, 26, 35]. Но до настоящего времени остаются дискутабельными вопросы по поводу назначения противорецидивной терапии после ЭМА. Рецидивы после ЭМА наблюдаются в 40% в течение 12 мес., поэтому, по нашим данным, назначение препарата Гинестрил у таких пациенток является обоснованным. В исследовании Э.В. Баширова и др. рецидивы миомы матки с прогрессированием после ЭМА роста узлов (отсутствием эффекта от лечения) и реактивацией миометриального кровотока детерминированы дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза на фоне активации провоспалительных цитокиновых каскадов. Исследование доказывает целесообразность изучения цитокиновых профилей после ЭМА как характеристик состоятельности иммуногенеза, наиболее контролируемого при обязательной периоперационной восстановительной терапии. Прогнозирование исходов органосохраняющего лечения миомы матки и неэффективности технологий/рецидивов миоматозного роста достигается при суммации слагаемых: периоперационной тактики ведения, наличия реабилитационной терапии, коррекции выявленных дисметаболических нарушений на основании маркеров неспецифической резистентности организма и цитокинового профиля. Суммарная частота рецидивов/неэффективности ЭМА в отсутствие реабилитации составила 73,1%. С учетом наибольшей частоты регистрации рецидивов миоматозного роста или продолжения роста нераспознанных во время вмешательства узлов в группах, где курс реабилитационной терапии не проводился, следует указать на предиктивную роль некорректируемых после органосохраняющих технологий лечения нарушений иммунного и гормонального фона [26]. В нашем исследовании спустя 12 мес. после комплексного лечения (ЭМА + Гинестрил) объем миоматозных узлов уменьшился на 25%, спустя 24 мес. – на 50%, спустя 36 мес. – на 70%, причем отмечается отсутствие рецидивов в течение периода наблюдения.

Интраоперационное использование препарата Антиадгезин и прием Гинестрила обоснованы у женщин, планирующих беременность после лапароскопической миомэктомии, так как спустя месяц после отмены препарата Гинестрил восстанавливается менструальный цикл, что свидетельствует об отсутствии длительного угнетающего воздействия данного препарата на репродуктивную систему. В свою очередь, высокая противоспаечная активность препарата Антиадгезин способствует предотвращению трубно-перионеального бесплодия [8, 22, 24, 36].

Оценка противорецидивной терапии после вмешательств позволяет прогнозировать течение послеоперационного периода, обосновывает целесообразность комплексной терапии и убеждает в приоритете ЭМА и лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией ВПА как наименее травматичных методов воздействия на ткани матки. Положительное влияние указанных технологий в сочетании с комплексной терапией (Антиадгезин + Гинестрил) объясняет переход из стресса в антистрессорные реакции. Очевидно, что сам факт вмешательства – миомэктомии или ЭМА – не приводит к устранению причины заболевания, следовательно, не исключает вероятность рецидивов.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что спустя 36 мес. после комплексного лечения ЭМА и адъювантной терапии препаратом Гинестрил произошло уменьшение объемов матки на 91%, линейного размера наибольшего миоматозного узла – на 70% и общие размеры матки практически достигли вариантов возрастной нормы ($p < 0,05$).

2. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать интраоперационное введение препарата Антиадгезин и прием Гинестрила в послеоперационном периоде пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение по поводу пролиферирующей миомы матки, с целью предотвращения рецидивов заболевания в течение 36 мес. после отмены препарата и предотвращению спайкообразования и возникновению трубно-перитонеального бесплодия.

3. Использование препарата Гинестрил после ЭМА позволило уменьшить число рецидивов заболевания в послеоперационном периоде и продлить ремиссию заболевания в течение 36 мес.

4. Комплексный подход к лечению миомы матки, включающий проведение лапароскопической миомэктомии с временной баллонной окклюзией ВПА, интраоперационное введение Антиадгезина и адъювантную терапию препаратом Гинестрил, позволил реализовать репродуктивную функцию у 73,3% пациенток, причем роды *per vias naturalis* произошли у 40% пациенток.

5. Выбор рентгенэндоваскулярного метода лечения миомы матки зависит прежде всего от возраста, репродуктивных планов, размеров и расположения миоматозных узлов, а его отдаленные результаты – от проведения комплексной противорецидивной терапии и не зависят от выбранного метода.

Поступила / Received 24.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2021
Принята в печать / Accepted 14.09.2021

[3] Караваев Ю.Е. *Репродуктивная функция женщин после операции миомэктомии, выполненной разными доступами: автореф. дис. … канд. мед. наук*. М.; 2015.
[4] Там же.

Список литературы

1. Хашукоева А.З., Агаева М.И., Дугиева М.З., Ермилова К.А., Сухова Т.Н. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ. *Медицинский совет*. 2017;(13):138–142. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-138-142.
2. Андреева Е.Н., Рябинкина Т.С., Рыжова Т.Е. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки. *Status Praesens*. 2016;(2):41–50. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2016/magazine/SP_31.pdf.
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белоцерковцева Л.Д., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А. и др. *Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2020. 48 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/808.html.
4. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. *Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень*. М.: Status Praesens; 2014. 24 с. Режим доступа: https://old.praesens.ru/bitrix/templates/praesens-index/assets/files/Брошюры/Миома%20матки%20курс%20на%20органосохранение.pdf.
5. Marsh E.E., Ekpo G.E., Cardozo E.R., Brocks M., Dune T., Cohen L.S. Racial Differences in Fibroid Prevalence and Ultrasound Findings in Asymptomatic Young Women (18–30 Years Old): A Pilot Study. *Fertil Steril*. 2013;99(7):1951–1957. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.017.
6. Baird D.D., Harmon Q.E., Upson K., Moore K.R., Barker-Cummings C., Baker S. et al. A Prospective, Ultrasound-Based Study to Evaluate Risk Factors for Uterine Fibroid Incidence and Growth: Methods and Results of Recruitment. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(11):907–915. https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5277.
7. Metwally M., Cheong Y.C., Horne A.W. Surgical Treatment of Fibroids for Subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD003857. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003857.pub3.
8. Татарова Н.А., Линде В.А., Аракелян Б.В., Резник М.В., Тарасенкова В.А., Собакина Д.А., Айрапетян М.С. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(13):10–16. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/voprosy_etiopatogeneza_miomy_matki_i_vozmozhnosti_konservativnoy_terapii.html.
9. Майскова И.Ю., Майсков В.В., Решетин В.В., Степанова Н.В., Сергейчук О.В., Шарапова О.В., Шалаев О.Н. Роль ЭМА при выполнении миомэктомии вагинальным доступом у пациенток репродуктивного возраста. *Трудный пациент*. 2017;15(1–2):16–19. Режим доступа: https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2017/05/3.pdf.
10. Тапильская Н.И., Духанин А.С., Глушаков Р.И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):81–88. https://doi.org/10.17116/repro20182404181.
11. Манухин И.Б., Тихомиров А.Л., Тускаев К.С., Кочарян А.А. *Снижение осложнений при хирургическом органосохраняющем лечении миомы матки*. 2018. Режим доступа: https://ckb-rzd.ru/publications/ginekologiya/snizhenie-oslozhneniy-pri-khirurgicheskom-organosokhranyayushchem-lechenii-miomy-matki/#more-11928.
12. Тихомиров А.Л. *Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения*. М.; 2013. 319 с.
13. Леваков С.А., Шешукова Н.А. Влияние медикаментозной терапии мифепристоном на качество жизни пациенток с миомой матки. *Медицинский совет*. 2017;(2):136–141. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-136-141.
14. Пучков К.В., Коренная В.В., Добычина А.В., Дорофеева К.М. Временная окклюзия внутренних подвздошных артерий при лапароскопической миомэктомии. *Эндоскопическая хирургия*. 2013;19(5):16–19. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/endoskopicheskaya-khirurgiya/2013/5/downloads/ru/031025-7209201353.
15. Санникова М.В., Хабас Г.Н., Макарова А.С., Оводенко Д.Л., Кушлинский Д.Н., Коршунов А.А., Адамян Л.В. Миомэктомия лапароскопическим доступом в условиях временной окклюзии маточных артерий. *Акушерство и гинекология*. 2016;(1):68–74. http://doi.org/10.18565/aig.2016.1.68-74.
16. Пучков К.В., Андреева Ю.Е., Мельников А.Л., Васин Р.В. *Способ лапароскопической миомэктомии. Патент на изобретение RU2407467C1, 2006*. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2407467C1_20101227.
17. Takeda A., Koyama K., Imoto S., Mori M., Sakai K., Nakamura H. Temporary Endovascular Balloon Occlusion of the Bilateral Internal Iliac Arteries for Control of Hemorrhage during Laparoscopic-Assisted Myomectomy in a Nulligravida with a Large Cervical Myoma. *Fertil Steril*. 2009;91(3):935.e5–939.e5. http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.040.
18. Апресян С.В., Димитрова В.И., Папоян С.А., Слюсарева О.А., Квициридзе Б.А. *Способ лапароскопической миомэктомии. Патент на изобретение RU2663437C1, 2018*. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2663437C1_20180806.
19. Пашков В.М., Попова Н.Г. К вопросу о хирургическом лечении больных миомой матки. В: *Мать и дитя: материалы VII российского форума*. М.; 2005. С. 476–477.
20. Renier D., Bellato P., Bellini D., Pavesio A., Pressato D., Borrione A. Pharmacokinetic Behaviour of ACP Gel, An Autocrosslinked Hyaluronan Derivative, after Intraperitoneal Administration. *Biomaterials*. 2005;26(26):5368–5374. http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.053.
21. Попов А.А., Манапникова Т.Н., Алиева А.С., Федоров А.А., Беспалова А.Г. Внутриматочные синехии: век спустя. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(12):895–899. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vnutrimatochnye_sinehii_vek_spustya/..
22. Молотков А.С., Попов Э.Н., Судаков Д.С., Айвазян Т.А., Александрова Л.А. Дымарская Ю.Р. Опыт внутриматочного применения противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты для профилактики синдрома Ашермана у пациенток с патологией полости матки и тяжелыми формами эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(6):12–19. https://doi.org/10.17816/JOWD66612-19.
23. Попов А.А., Маннаникова Т.Н., Колесник Н.А., Федоров А.А., Чечнева М.А., Головин А.А. Профилактика спаечного процесса после гинекологических операций. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(3):24–30. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/3/031726-6122201236.
24. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Хохлова Р.Р. Современные возможности ранней реабилитации репродуктивной функции после миомэктомии. *Лекарственный вестник*. 2018;12(3):3–6. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1539951860-drugs-bulletin-2018-3-3220.pdf.
25. Vilos G.A., Allaire C., Laberge P.Y. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;(37)2:157–178. https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8.
26. Баширов Э.В., Крутова В.А., Мелконьянц Т.Г. Возможности прогнозирования исходов органосохраняющих вмешательств при миоме матки. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;(2):28–32. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-2-28-32.
27. Madhuri T.K., Kamran W., Walker W., Butler-Manuel S. Synchronous Uterine Artery Embolization and Laparoscopic Myomectomy for Massive Uterine Leiomyomas. *JSLS*. 2010;14(1):120–122. https://doi.org/10.4293/108680810X12674612015021.
28. Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода. *Трудный пациент*. 2013;11(8–9):14–19. Режим доступа: https://t-pacient.ru/articles/7860/.
29. Laughlin S.K., Stewart E.A. Uterine Leiomyomas: Individualizing the Approach to a Heterogeneous Condition. *Obstet Gynecol*. 2011;117(2 Pt 1):396–403. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820780e3.
30. Давыдов А.И., Панкратов В.В., Ягудаева И.П. Восстановительное лечение после органосберегающих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;10(6):13–21. Режим доступа: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2011/tom-10-nomer-6/9539.
31. Levy B.S. Modern Management of Uterine Fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(8):812–823. https://doi.org/10.1080/00016340802146912.
32. Фаткуллин И.Ф., Баканова А.Р., Илизарова Н.А., Галеев А.А. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции. *Доктор.Ру*. 2016;(8–9):32–37. Режим доступа: https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/lecheniya-miomy-matki/.
33. Самойлова Т.Е. *Перспективы применения мифепристона в лечении миомы матки. Информационный бюллетень*. М.; 2015.
34. Тоноян Н.М., Токарева А.О., Чаговец В.В., Козаченко И.Ф., Стародубцева Н.Л., Адамян Л.В., Франкевич В.Е. Прогнозирование рецидива миомы матки на основании масс-спектрометрического анализа тканей миометрия и миоматозных узлов. *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):69–78. https://doi.org/10.17116/repro20202602169.
35. Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroids and Infertility: An Updated Systematic Review of the Evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215–1223. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.051.
36. Exavery A., Mrema S., Shamte A., Bietsch K., Mosha D., Mbaruku G., Masanja H. Levels and Correlates of Non-Adherence to WHO Recommended Inter-Birth Intervals in Rufiji, Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:152. https://doi.org/10.1186/1471-2393-12-152.
37. Kim H.S., Oh S.Y., Choi S.J., Park H.S., Cho G.J., Chung J.H. et al. Uterine Rupture in Pregnancies Following Myomectomy: A Multicenter Case Series. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(6):454–462. https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.454.

References

1. Khashukoyeva A.Z., Agaeva M.I., Dugieva M.Z., Ermilova K.A., Sukhova T.N. Increased Chances of Pregnancy after Myomectomy in ART Programs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(13):138–142. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-138-142.
2. Andreeva E.N., Ryabinkina T.S., Ryzhova T.E. The Ministry of Health Strongly Recommends. Review of the New Clinical Protocol for Diagnosis and Treatment of Uterine Myoma. *Status Praesens*. 2016;(2):41–50. (In Russ.) Available at: https://praesens.ru/files/2016/magazine/SP_31.pdf.
3. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artymuk N.V., Belotserkovtseva L.D., Bezhenar V.F., Gevorkyan M.A. et al. *Uterine Myoma: Diagnosis, Treatment and Rehabilitation: Clinical Guidelines (Treatment Protocol)*. Moscow: Ministry of Health

of the Russian Federation; 2020. 48 p. (In Russ.) Available at: https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/808.html.
4. Radzinskiy V.E., Totchiev G.F. *Uterine Myoma: Course on Organ Preservation. Newsletter.* Moscow: Status Praesens; 2014. 24 p. (In Russ.) Available at: https://old.praesens.ru/bitrix/templates/praesens-index/assets/files/Брошюры/Миома%20матки%20курс%20на%20органосохранение.pdf.
5. Marsh E.E., Ekpo G.E., Cardozo E.R., Brocks M., Dune T., Cohen L.S. Racial Differences in Fibroid Prevalence and Ultrasound Findings in Asymptomatic Young Women (18–30 Years Old): A Pilot Study. *Fertil Steril.* 2013;99(7):1951–1957. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.017.
6. Baird D.D., Harmon Q.E., Upson K., Moore K.R., Barker-Cummings C., Baker S. et al. A Prospective, Ultrasound-Based Study to Evaluate Risk Factors for Uterine Fibroid Incidence and Growth: Methods and Results of Recruitment. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24(11):907–915. https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5277.
7. Metwally M., Cheong Y.C., Horne A.W. Surgical Treatment of Fibroids for Subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD003857. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003857.pub3.
8. Tatarova N.A., Linde V.A., Arakelyan B.V., Reznik M.V., Tarasenkova V.A., Sobakina D.A., Airapetyan M.S. Uterine Fibroids Etiopathogenesis Issues and Opportunities of Conservative Therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(13):10–16. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/voprosy_etiopatogeneza_miomy_matki_i_vozmozhnosti_konservativnoy_terapii.html.
9. Mayskova I.Yu., Mayskov V.V., Reshetin V.V., Stepanova N.V., Sergeichuk O.V., Sharapova O.V., Shalaev O.N. The Role of UAE in Performing Vaginal Myomectomy in Patients of Reproductive Age. *Trudnyy patsiyent = Difficult Patient.* 2017;15(1–2):16–19. (In Russ.) Available at: https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2017/05/3.pdf.
10. Tapilskaya N.I., Dukhanin A.S., Glushakov R.I. Influence of Drug Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyoma on the Quality of Life of Women. *Problemy reproduktsii = Reproduction Problems.* 2018;24(4):81–88. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/repro20182404181.
11. Manukhin I.B., Tikhomirov A.L., Tuskaev K.S., Kocharyan A.A. *Reducing Complications in Surgical Organ-Preserving Treatment of Uterine Fibroids.* 2018 (In Russ.) Available at: https://ckb-rzd.ru/publications/ginekologiya/snizhenie-oslozhneniy-pri-khirurgicheskom-organosokhranyayushchem-lechenii-miomy-matki/#more-11928.
12. Tikhomirov A.L. *Myoma. Pathogenetic Substantiation of Organ-Preserving Treatment.* Moscow; 2013. 319 p. (In Russ.).
13. Levakov SA, Sheshukova NA. The Effect of Treatment with Mifepristone on the Quality of Life of Patients with Uterine Myoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(2):136–141. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-136-141.
14. Puchkov K.V., Korennaya V.V., Dobychina A.V., Dorofeeva K.M. Temporary Occlusion of the Internal Iliac Arteries During Laparoscopic Myomectomy. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery.* 2013;19(5):16–19. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/endoskopicheskaya-khirurgiya/2013/5/downloads/ru/031025-7209201353.
15. Sannikova M.V., Khabas G.N., Makarova A.S., Ovodenko D.L., Kushlinsky D.N., Korshunov A.A., Adamyan L.V. Myomectomy by Laparoscopic Access in Conditions of Temporary Occlusion of the Uterine Arteries. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(1):68–74. (In Russ.) http://doi.org/10.18565/aig.2016.1.68-74.
16. Puchkov K.V., Andreeva Yu.E., Melnikov A.L., Vasin R.V. *Method for Laparoscopic Myomectomy. Patent for Invention RU2407467C1, 2006.* (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2407467C1_20101227.
17. Takeda A., Koyama K., Imoto S., Mori M., Sakai K., Nakamura H. Temporary Endovascular Balloon Occlusion of the Bilateral Internal Iliac Arteries for Control of Hemorrhage during Laparoscopic-Assisted Myomectomy in a Nulligravida with a Large Cervical Myoma. *Fertil Steril.* 2009;91(3):935.e5–939.e5. http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.040.
18. Apresyan S.V., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Slyusareva O.A., Kvitsaridze B.A. *Method for Laparoscopic Myomectomy. Patent for Invention RU2663437C1, 2018.* (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2663437C1_20180806.
19. Pashkov V.M., Popova N.G. On the Issue of Surgical Treatment of Patients with Uterine Myoma. In: *Mother and Child: Materials of the VII Russian Forum.* Moscow; 2005, pp. 476–477. (In Russ.).
20. Renier D., Bellato P., Bellini D., Pavesio A., Pressato D., Borrione A. Pharmacokinetic Behaviour of ACP Gel, An Autocrosslinked Hyaluronan Derivative, after Intraperitoneal Administration. *Biomaterials.* 2005;26(26):5368–5374. http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.053.
21. Popov A.A., Manannikova T.N., Alieva A.S., Fedorov A.A., Bespalov A.G. Intrauterine Synechiae: A Century Later. *RMZh = RMJ.* 2017;(12):895–899. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vnutrimatochnye_sinehii_vek_spustya/.
22. Molotkov A.S., Popov E.N., Sudakov D.S., Aivazyan T.A., Alexandrova L.A., Dymarskaya Y.R. Experience of Intrauterine Application of Anti-Adhesive Gel Based on Hyaluronic Acid in the Prevention of Asherman's Syndrome in Patients with the Pathology of the Uterine Cavity and Severe Forms of Endometriosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(6):12–19. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/JOWD66612-19.
23. Popov A.A., Mannanikova T.N., Kolesnik N.A., Fedorov A.A., Chechneva M.A., Golovin A.A. Prevention of Adhesive Process after Gynecological Operations. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2012;12(3):24–30. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2012/3/031726-6122201236.
24. Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Khokhlova R.R. Modern Possibilities of Early Rehabilitation of Reproductive Function after Myomectomy. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal Herald.* 2018;12(3):3–6. (In Russ.) Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1539951860-drugs-bulletin-2018-3-3220.pdf.
25. Vilos G.A., Allaire C., Laberge P.Y. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;(37)2:157–178. https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30338-8.
26. Bashirov E.V., Krutova V.A., Melkonyants T.G. The Possibility of Predicting the Outcomes of Organ-Preserving Interventions for Uterine Fibroids. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia.* 2016;(2):28–32. (In Russ.) https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-2-28-32.
27. Madhuri T.K., Kamran W., Walker W., Butler-Manuel S. Synchronous Uterine Artery Embolization and Laparoscopic Myomectomy for Massive Uterine Leiomyomas. *JSLS.* 2010;14(1):120–122. https://doi.org/10.4293/108680810X12674612015021.
28. Lebedev V.A., Davydov A.I., Pashkov V.M. Disputable and Unresolved Issues of Treatment and Prophylaxis of Uterine Myoma in Patients of Reproductive Period. *Trudnyy patsient = Difficult Patient.* 2013;11(8–9):14–19. (In Russ.) Available at: https://t-pacient.ru/articles/7860/.
29. Laughlin S.K., Stewart E.A. Uterine Leiomyomas: Individualizing the Approach to a Heterogeneous Condition. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 Pt 1):396–403. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820780e3.
30. Davydov A.I., Pankratov V.V., Yagudaeva I.P. Rehabilitation Treatment after Organ-Saving Operations in Patients with Submucous Uterine Myoma and Adenomyosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2011;10(6):13–21. (In Russ.) Available at: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2011/tom-10-nomer-6/9539.
31. Levy B.S. Modern Management of Uterine Fibroids. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(8):812–823. https://doi.org/10.1080/00016340802146912.
32. Fatkullin I.F., Bakanova A.R., Ilizarova N.A., Galeev A.A. New Treatment Options for Women with Uterine Leiomyoma and Reproductive Disorders. *Doktor.Ru.* 2016;(8–9):32–37. (In Russ.) Available at: https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/lecheniya-miomy-matki/.
33. Samoilova T.E. *Prospects of Using Mifepristone in Treatment of Uterine Myoma. Newsletter.* Moscow; 2015. (In Russ.).
34. Tonoyan N.M., Tokareva A.O., Chagovets V.V., Kozachenko I.F., Starodubtseva N.L., Adamyan L.V., Frankevich V.E. Predicting Recurrence of Uterine Fibroids Based on Mass Spectrometric Analysis of Myometrium and Myomatous Nodes Tissues. *Problemy reproduktsii = Reproduction Problems.* 2020;26(2):69–78. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/repro20202602169.
35. Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroids and Infertility: An Updated Systematic Review of the Evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215–1223. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.051.
36. Exavery A., Mrema S., Shamte A., Bietsch K., Mosha D., Mbaruku G., Masanja H. Levels and Correlates of Non-Adherence to WHO Recommended Inter-Birth Intervals in Rufiji, Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:152. https://doi.org/10.1186/1471-2393-12-152.
37. Kim H.S., Oh S.Y., Choi S.J., Park H.S., Cho G.J., Chung J.H. et al. Uterine Rupture in Pregnancies Following Myomectomy: A Multicenter Case Series. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(6):454–462. https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.454.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Слюсарева О.А., Апресян С.В.**
Написание текста – **Слюсарева О.А., Апресян С.В.**
Организация и проведение исследования – **Апресян С.В., Димитрова В.И., Папоян С.А., Мелкикян А.М., Громов Д.Г.**
Обзор литературы – **Слюсарева О.А.**
Перевод на английский язык – **Слюсарева О.А.**
Анализ материала – **Апресян С.В.**
Статистическая обработка – **Маркаров А.Э., Слюсарева О.А.**
Обработка результатов исследования – **Маркаров А.Э.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga A. Slyusareva, Sergey V. Apresyan**
Text development – **Olga A. Slyusareva, Sergey V. Apresyan**
Organization and conduct of research – **Sergey V. Apresyan, Valentina I. Dimitrova, Simon A. Papoyan, Agnessa M. Melkikyan, Dmitry G. Gromov**
Literature review – **Olga A. Slyusareva**
Translation into English – **Olga A. Slyusareva**
Material analysis – **Sergey V. Apresyan**
Statistical processing – **Arnold E. Markarov, Olga A. Slyusareva**
Processing of research results – **Arnold E. Markarov**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Маркаров Арнольд Эдуардович, к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-0392-8280; gkb36@zdrav.mos.ru
Апресян Сергей Владиславович, д.м.н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева; 129327, Россия, Москва, Ленская ул., д. 15, корп. 1; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; https://orcid.org/0000-0002-7310-974X; sapresyan@mail.ru
Димитрова Валентина Ивановна, к.м.н., заведующая гинекологическим отделением, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; dimitrovav@mail.ru
Папоян Симон Ашотович, к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; доцент кафедры госпитальной хирургии, доцент кафедры рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; https://orcid.org/0000-0002-6207-4174; 2209792@gmail.com
Громов Дмитрий Геннадьевич, д.м.н., заведующий отделением рентгенэндоваскулярной хирургии, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; заведующий кафедрой рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; https://orcid.org/0000-0001-7500-4987; gromovdg@list.ru
Слюсарева Ольга Александровна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; https://orcid.org/0000-0001-9279-7851; Lelechka.86@mail.ru
Мелкикян Агнесса Михайловна, врач – рентгенэндоваскулярный хирург, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ассистент кафедры рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; https://orcid.org/0000-0003-1645-371X; amelkikyan@yahoo.com

Information about the authors:

Arnold E. Markarov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0392-8280; gkb36@zdrav.mos.ru
Sergey V. Apresyan, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Obstetric and Gynecological Care, Eramishantsev City Clinical Hospital; 15, Bldg. 1, Lenskaya St., Moscow, 129327, Russia; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in perinatology at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Professor of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health at the Institute for Advanced Training of Physicians, Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7310-974X; sapresyan@mail.ru
Valentina I. Dimitrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gynecological Department, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; dimitrovav@mail.ru
Simon A. Papoyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Vascular Surgery, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Associate Professor of the Department of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6207-4174; 2209792@gmail.com
Dmitry G. Gromov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endovascular Surgery, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Head of the Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7500-4987; gromovdg@list.ru
Olga A. Slyusareva, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9279-7851; Lelechka.86@mail.ru
Agnessa M. Melkikyan, Endovascular Surgeon, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Assistant of the Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1645-371X; amelkikyan@yahoo.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76

Оригинальная статья / Original article

Клинико-анамнестические особенности и качество жизни пациенток с узловым и диффузным аденомиозом

А.А. Горпенко✉, https://orcid.org/0000-0003-1380-7762, tohot@me.com
В.Д. Чупрынин, v_chuprynin@oparina4.ru
Т.Ю. Смольнова, https://orcid.org/0000-0003-3543-651X, smoltat@list.ru
Н.А. Буралкина, n_buralkina@oparina4.ru
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме
Введение. Аденомиоз остается одной из основных проблем современной гинекологии и затрагивает большое количество женщин репродуктивного возраста. Симптомы аденомиоза разнообразны и их выраженность зависит от формы заболевания. При выраженных тазовых болях, дисменореи и диспареунии данное заболевание нарушает социальные функции и приводит к снижению качества жизни пациенток.
Цель исследования. Изучить клинико-анамнестические особенности и качество жизни у пациенток с диффузной и узловой формой аденомиоза.
Материалы и методы. В исследование вошли 126 пациенток с различными формами аденомиоза (45 пациенток с узловым аденомиозом (УАМ), 81 – с ДАМ III–IV стадии). Контрольную группу составили 20 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, без аденомиоза по данным УЗИ и гистероскопии. Все пациентки прошли комплексное обследование, включающее в себя общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследований. В ходе исследования был проведен сравнительный анализ полученных данных и определены клинико-анамнестические особенности, характерные для пациенток с ДАМ III–IV стадии, по сравнению с пациентками с УАМ. Также нами было изучено качество жизни пациенток с УАМ и ДАМ на основании специализированного опросника для исследования качества жизни больных эндометриозом «Профиль здоровья больных эндометриозом, EHP-5 + 6». Статистический анализ и обработка данных проводились с использованием программ Microsoft Excel (версия 16), Statistica 10.0, StatPlus 7.3, GraphPad Prism 9. Обработка данных велась в соответствии с рекомендациями для медицинских и биологических исследований.
Результаты и обсуждение. Пациентки с диффузным аденомиозом III–IV стадии, по сравнению с пациентками с узловым аденомиозом, характеризуются более старшим возрастом (42,1 (4,6) года и 34,6 (6,2) года соответственно; $p < 0,001$), имеют высокую частоту соматической (96 и 77% соответственно; $p < 0,05$) и гинекологической патологии (79 и 51% соответственное; $p < 0,001$) в анамнезе, более высокую частоту перенесенных внутриматочных манипуляций (ГС, РДВ) (73 и 42% соответственно; $p < 0,001$) и медицинских абортов (52 и 28% соответственно, $p < 0,001$). Среди жалоб у таких пациенток особое место имеют жалобы на обильные менструации, кровянистые выделения из влагалища в межменструальный период, кишечные симптомы. Сопутствующей патологией часто бывает анемия средней и тяжелой степени, которая является следствием обильных менструаций.
Выводы. ДАМ III–IV стадии характеризуется более тяжелым течением и выраженными симптомами по сравнению с УАМ, а также значительно влияет на качество жизни пациенток.

Ключевые слова: узловой аденомиоз, диффузный аденомиоз, качество жизни, возраст, эндометриоз

Для цитирования: Горпенко А.А., Чупрынин В.Д., Смольнова Т.Ю., Буралкина Н.А. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни пациенток с узловым и диффузным аденомиозом. *Медицинский совет*. 2021;(13):68–76. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical-anamnestic features and life quality of patients with nodular and diffuse adenomyosis

Anton A. Gorpenko✉, https://orcid.org/0000-0003-1380-7762, tohot@me.com
Vladimir D. Chuprynin, v_chuprynin@oparina4.ru
Tatjana Yu. Smolnova, https://orcid.org/0000-0003-3543-651X, smoltat@list.ru
Natalia A. Buralkina, n_buralkina@oparina4.ru
Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract
Introduction. Adenomyosis remains one of the significant challenges in modern gynecology and affects a large number of women of reproductive age. The clinical presentation of adenomyosis is variable, with severity of symptoms depending on the form of

© Горпенко А.А., Чупрынин В.Д., Смольнова Т.Ю., Буралкина Н.А., 2021

the disease. In case of the occurrence of severe pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia, the disease disrupts social functions and leads to a decrease in the patient's quality of life.

Aim. To study clinical and anamnestic features and patient's quality of life with diffuse and nodular forms of adenomyosis.

Materials and methods. The study included 126 patients with various forms of adenomyosis (45 patients with nodular adenomyosis (NAM), 81 with stage III – IV DAM). The control group included 20 patients with tubo-peritoneal factor of infertility, without adenomyosis based on the ultrasound and hysteroscopy findings. All patients underwent a comprehensive examination, including general clinical, instrumental and laboratory tests. The study included a comparative analysis of the obtained data and determination of the clinical and anamnestic characteristics of the patients with stage III – IV DAM as compared with the patients with NAM. We also studied the quality of life of patients with NAM and DAM on the basis of a specialized questionnaire on the study of the quality of life of patients with endometriosis – Endometriosis Health Profile, ENR-5+6. Statistical analysis and data processing were conducted using Microsoft Excel (version 16), Statistica 10.0, StatPlus 7.3, GraphPad Prism 9 software. Data processing was performed in accordance with the guidelines for medical and biological research.

Results and discussion. As compared with patients with nodular adenomyosis, the patients with stage III-IV diffuse adenomyosis are characterized by an older age (42.1 (4.6) and 34.6 (6.2) years, respectively; $p < 0.001$), have a high prevalence of somatic (96 and 77%, respectively; $p < 0.05$) and gynecological pathology (79 and 51%, respectively; $p < 0.001$) in past medical history, a higher frequency of intrauterine manipulations (hysteroscopy, separate diagnostic curettage) (73 and 42%, respectively; $p < 0.001$) and medical abortions (52 and 28%, respectively, $p < 0.001$). Complaints of heavy menstruation, bloody vaginal discharge between periods, and intestinal symptoms had a special place among the complaints of such patients. Moderate to severe anemia, as a consequence of heavy menstrual bleeding, was also a frequent concomitant pathology.

Conclusions. Stage III-IV DAM is characterized by a more severe course and marked symptoms as compared with NAM, and significantly affects the patient's quality of life.

Keywords: nodular adenomyosis, diffuse adenomyosis, quality of life, age, endometriosis

For citation: Gorpenko A.A., Chuprynin V.D., Smolnova T.Yu., Buralkina N.A. Clinical-anamnestic features and life quality of patients with nodular and diffuse adenomyosis. *Medical Council*. 2021;(13):68–76. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аденомиоз (АМ) чаще всего рассматривается как одна из форм эндометриоза – доброкачественное заболевание, для которого характерен прогрессивный инвазивный рост ткани эндометрия (желез и эндометриальной стромы) в толщу миометрия тела и перешейка матки, сопровождающийся гладкомышечной гиперплазией и гипертрофией [1].

В популяции частота аденомиоза варьирует от 10 до 61% [2]. По некоторым данным, аденомиоз зарегистрирован у 40% больных эндометриозом [3]. По данным академика РАН Л.В. Адамян, частота аденомиоза в структуре генитального эндометриоза достигает 70–90% [4]. При этом любые эпидемиологические данные о распространенности аденомиоза являются весьма ориентировочными, и точная частота аденомиоза остается неизвестной [5].

АМ представляет собой одну из наиболее острых проблем современной гинекологии, занимая третье место после воспалительных процессов и миомы матки [6, 7]. Характеризуется многогранностью клинической картины. Больных может беспокоить стойкое нарушение менструальной и репродуктивной функций, а также болевой синдром. Это контингент женщин с тазовыми болями [8]. Характер выраженности клинических проявлений внутреннего эндометриоза определяется степенью поражения слоев матки [8, 9]. Такие симптомы АМ, как хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, анемия, могут приводить к снижению работоспособности, нарушать социальную функцию и ухудшать качество жизни пациенток с АМ [7, 10]. Для исследования качества жизни пациенток с аденомиозом может использоваться опросник Endometriosis Health Profile-5+6 [11] (Профиль здоровья больных эндометриозом, EHP-5+6), который является модифицированной сокращенной версией опросника Endometriosis Health Profile-30 [12] и может применяться для достоверной, надежной и удобной оценки качества и состояния жизни пациенток с АМ [13–16].

АМ может быть диффузным, очаговым и узловым (классификация по морфологическому признаку) [1]. Выделяют также клинико-морфологические варианты развития аденомиоза – активный и неактивный. Узловую и диффузную формы аденомиоза рассматривают и как разные патологические состояния с различным патогенезом, и как стадии одного патологического процесса, при котором узловые изменения предшествуют диффузному поражению [4]. Согласно классификации Л.В. Адамян, предложенной в 1998 г., выделяют 4 стадии диффузного аденомиоза:

I стадия – поражается только подслизистый слой;

II стадия – мышечный слой;

III стадия – поражается вся толща миометрия, достигая серозного покрова матки;

IV стадия – в процесс также вовлекаются париетальная брюшина и близлежащие органы.

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические особенности и качество жизни у пациенток с диффузной и узловой формой аденомиоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены клинические проявления, данные анамнеза, общеклинических и инструментальных методов исследования 146 пациенток, находившихся на лечении в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2018 по 2020 г. Возраст больных составил от 18 до 49 лет. Выделены 3 группы пациенток: две группы пациенток с разными формами аденомиоза (согласно морфологической классификации) [1] и одна группа контроля. Первую группу составили 45 пациенток с узловым аденомиозом, вторую – 81 пациентка с диффузным аденомиозом III–IV стадии (согласно классификации Л.В. Адамян, 1998 г.), третью – 20 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПФБ), без признаков аденомиоза по данным УЗИ и лапароскопии (контрольная группа).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении данных анамнеза обнаружено, что пациентки с ДАМ III–IV стадии (2-я группа) были статистически значимо старше (средний возраст 42,1 (4,6) года) пациенток с УАМ (1-я группа) (средний возраст 34,6 (6,2) года) и пациенток 3-й группы (пациентки с ТПФБ, без аденомиоза), средний возраст которых составил 31,8 (6,1) года ($p < 0,001$). Среди пациенток 2-й группы (78/81) (96%) значимо чаще встречались сопутствующие соматические заболевания по сравнению с группами 1 (35/45) (78%) и 3 (13/20) (65%). В структуре экстрагенитальной патологии у пациенток с ДАМ чаще зарегистрирована патология эндокринной и мочевыделительной систем по сравнению с женщинами группой контроля ($p = 0,014$; $p = 0,017$ соответственно). Также у пациенток 2-й группы отмечается более высокая частота сопутствующей гинекологической патологии в анамнезе (ИППП и воспалительные заболевания наружных половых органов) по сравнению с женщинами с узловой формой аденомиоза и группой контроля (64/81 (79%) против 23/45 (51%) и 7/20 (35%) соответственно, при $p < 0,001$ и $p = 0,002$). Обращает на себя внимание более высокая частота встречаемости внутриматочных манипуляций (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание) во 2-й группе по сравнению с группами 1 и 3 (59/81 (73%) против 19/45 (42%) и 10/20 (50%) соответственно, при $p < 0,001$). Кроме того, кратность выполненных операций (2 и более) была выше у пациенток с диффузным аденомиозом по сравнению с группой контроля ($p = 0,03$) и группой женщин с очаговой формой аденомиоза ($p < 0,001$) (*рис. 1*).

При анализе менструальной функции выявлено, что практически все пациентки (86%) с ДАМ отмечали обильные менструации по сравнению с пациентками 1-й группы (62%) ($p < 0,001$). Причем возраст менархе, длительность менструации и другие характеристики менструального цикла не отличались между группами.

Отмечается статистически значимое более позднее начало половой жизни у пациенток 2-й группы (23,7 (4,3) года) по сравнению с пациентками 3-й группы (18,4 (2,0) года) ($p < 0,001$) и пациентками 1-й группы (19,16 (2,5) года) ($p = 0,014$). При этом среди пациенток 2-й группы, у значимо большего числа исследуемых начало половой жизни приходится на период от 20 лет и старше (72%) ($p < 0,001$).

При анализе репродуктивной функции выявлено, что беременности в анамнезе были у 33/45 (73%) пациенток 1-й группы, 70/81 (86%) пациенток 2-й группы, у 7/20 (35%) пациенток 3-й группы. Отмечается статистически значимо большее число беременностей, закончившихся родами в 1-й группе 17/33 (52%), по сравнению с числом беременностей во 2-й группе: 20/70 (29%) ($p = 0,016$). У подавляющего большинства женщин исследуемых групп беременность закончилась своевременными самостоятельными родами. У 5/33 (15%) пациенток 1-й группы и 4/70 (6%) 2-й группы зарегистрированы преждевременные роды.

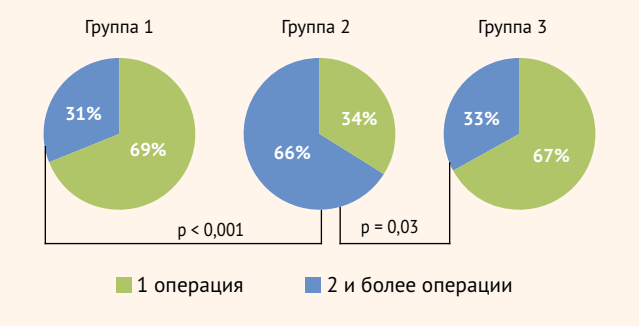
Внематочные беременности и беременности с абортивным исходом в 3-й группе зарегистрированы у 5/7 (71%). У пациенток с узловой формой аденомиоза данный показатель составил 16/33 (48%), что значимо ниже в сравнении со 2-й группой (50/70 (71%). Следует отметить, что частота медицинских абортов во 2-й группе составила 26/50 (52%) по сравнению с 1-й группой: 4/16 (25%) ($p < 0,001$).

При изучении анамнеза выявлено, что длительность течения заболевания у пациенток с аденомиозом в среднем составила 3,3 (2,1) года. Длительность заболевания была больше у пациенток с диффузным аденомиозом (3,96 (2,1) года), чем у пациенток с узловым аденомиозом (2,0 (1,3) года) ($p < 0,001$) (*рис. 2*).

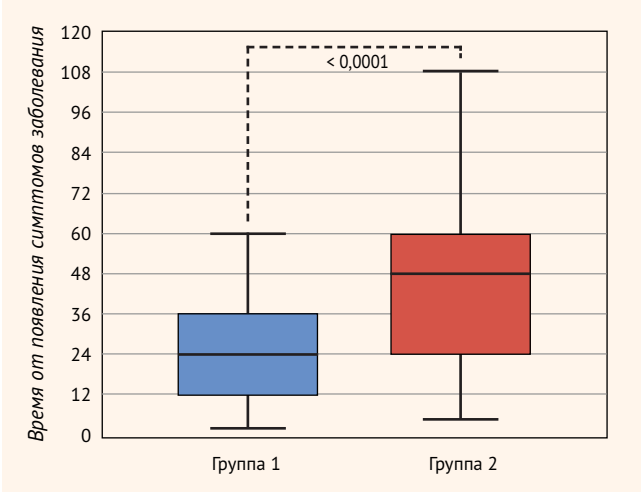
Из данных анамнеза выявлено, что 88/126 (70%) женщин с аденомиозом получали медикаментозное лечение на дооперационном этапе: (31/45 (69%) пациенток группы 1 и 57/81 (70%) группы 2). Пациентки с ДАМ значимо чаще отмечали отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта и/или его неэффективность. Терапию НПВС получали 36% пациенток с УАМ, что было значимо чаще в сравнении с женщинами с ДАМ (16/45 (36%) против 45/81 (56%) соответственно, при $p = 0,03$). Кроме того, женщины принимали гемостатические препараты без значимой разницы в группах исследования. Гормональными препаратами лечились 62/126 (49%) женщин, причем значимо чаще в группе пациенток с диффузным аденомиозом в сравнении с женщинами 1-й группы (34/57 (60%) против 10/31 (32%) соответственно, при $p < 0,001$) (*рис. 3*),

Рисунок 1. Частота проведенных внутриматочных манипуляций в анамнезе в сравниваемых группах

Figure 1. Frequency of intrauterine manipulations in past medical history in the compared groups



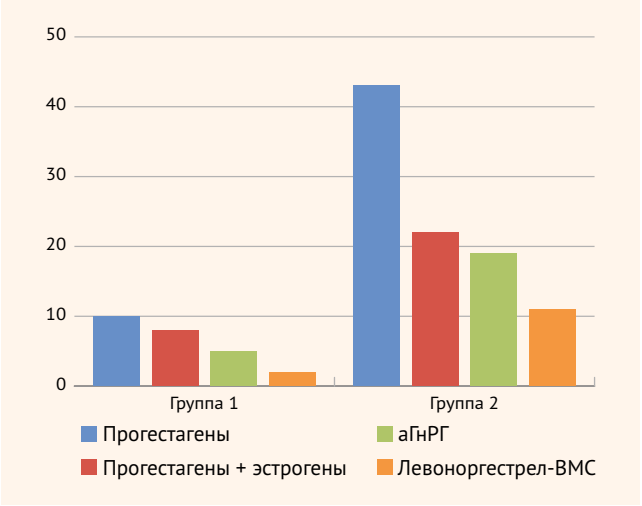
● ***Рисунок 2.*** Длительность течения аденомиоза в группах исследования, месяцы (M (SD))
● ***Figure 2.*** Duration of the course of adenomyosis in the study groups, months (M (SD))



из них значимо чаще назначались синтетические препараты прогестерона (p = 0,018).

Клиническими проявлениями аденомиоза были в основном боли внизу живота (99/126 (79%)), обильные (98/126 (78%)) и болезненные менструации (83/126 (66%)), диспареуния (52/126 (41%)), отсутствие наступления беременности (39/126 (31,0%)), кровянистые выделения из влагалища, не связанные с менструациями (36/126 (29%)), слабость (22/126 (18%)), а также кишечные симптомы (вздутие живота, запоры или диарея, изменение частоты, формы и консистенции стула во время менструаций) (23/126 (18%)). Значимо чаще пациентки с ДАМ предъявляли жалобы на обильные менструации, кровянистые выделения из влагалища, не связанные с менструацией, и кишечные симптомы (p = 0,005) по сравнению с женщинами с узловой формой аденомиоза (*рис. 4*).

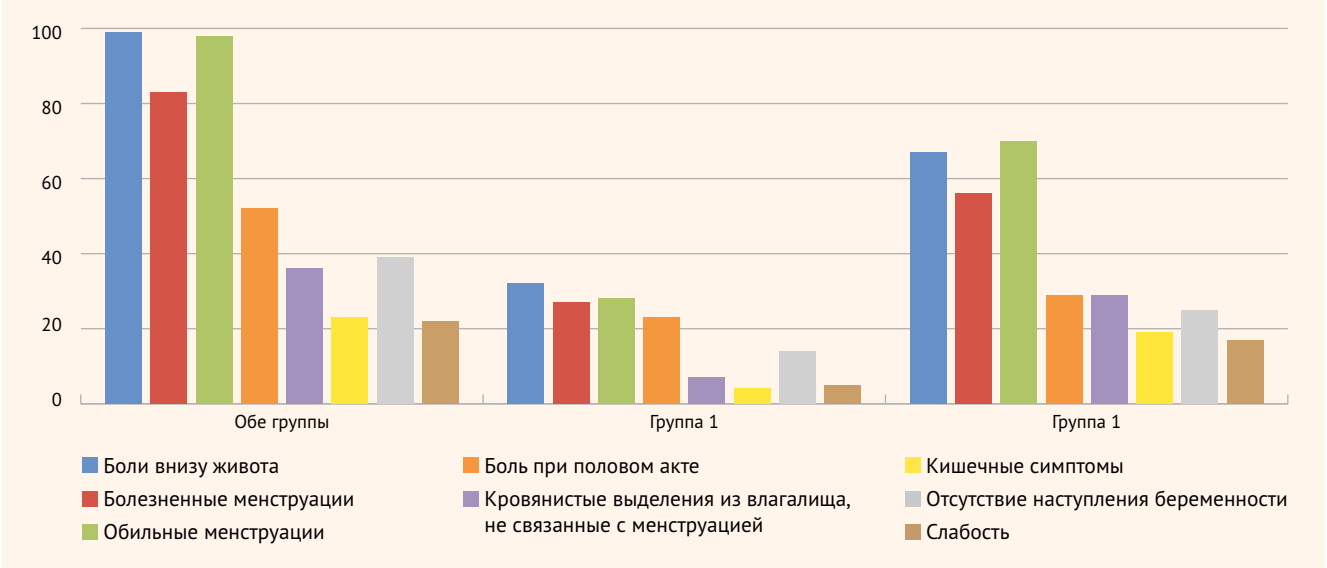
● ***Рисунок 3.*** Проводимая гормональная терапия на дооперационном этапе пациенток с узловой (1-я группа) и диффузной (2-я группа) формой аденомиоза, %
● ***Figure 3.*** Hormone therapy at the preoperative stage of patients with nodal (group 1) and diffuse (group 2) forms of adenomyosis,%



При клинико-лабораторном исследовании выявлено снижение уровня гемоглобина у 72/126 (57%) пациенток с аденомиозом, при этом значимо чаще у женщин 2-й группы (57/81 (70%)) по сравнению с 1-й (15/45 (33%)) (p < 0,001).

Согласно данным предоперационного УЗИ органов малого таза, по сравнению с группой контроля, в обеих группах пациенток с аденомиозом (группа 1 и 2) определяется статистически значимое увеличение всех размеров матки (p < 0,001). Следует отметить, что у пациенток группы 2 определяются большие размеры матки (длина, толщина, ширина) по сравнению с пациентками группы 1 (p < 0,001). Статистически значимых различий между группами в толщине эндометрия не выявлено (p > 0,05). При этом у значимо

● ***Рисунок 4.*** Клинические проявления аденомиоза у пациенток с узловой (1-я группа) и диффузной (2-я группа) формой аденомиоза, %
● ***Figure 4.*** Clinical manifestations of adenomyosis in patients with nodal (group 1) and diffuse (group 2) forms of adenomyosis, %



большего числа пациенток 2-й группы (50/81 (62%)) определяется отклонение матки кзади (положение retroflexio) по сравнению с группами 1 (18/45 (40%)) и 3 (5/20 (25%)), при p = 0,019 и p = 0,003 соответственно. Поражение задней стенки матки отмечено у 15/45 (33%) пациенток 1-й группы и 46/81 (57%) пациентки 2-й группы (p = 0,012). Также определяется статистически значимое различие между группами при локализации аденомиоза по дну матки: в 1-й группе – 10/45 (23%), во 2-й группе – 7/81 (9%) пациентка (p = 0,033). Локализация аденомиоза по передней стенке матки обнаружена у 20/45 (44%) пациенток 1-й группы и у 28/81 (35%) пациентки 2-й группы (p = 0,27) (*табл.* 1).

Деформация полости значимо чаще отмечалась у пациенток 2-й группы (44/81 (54%)), чем у пациенток 1-й группы (14/45) (31%) (p < 0,001). Толщина эндометрия у пациенток 1-й группы составила 7,4 (4,2) мм, у пациенток 2-й группы – 8,3 (4) мм (p = 0,26). Спаечный процесс определялся у 9/45 (20%) пациенток 1-й группы и у 33% пациенток 2-й группы (p = 0,11). При изучении размеров и структуры яичников, маточных труб, шейки матки особенностей и различий между группами не выявлено (p > 0,05).

Нами также проводилась оценка качества жизни пациенток с аденомиозом за 1 мес. до операции (после первичного обращения в консультативно-диагностическое отделение Центра и определения показаний к оперативному лечению). Для оценки качества жизни использовался специализированный опросник EHP-5+6, который состоит из 2 частей и включает в себя 11 вопросов. Первая часть опросника (5 вопросов) является базовой и отражает такие сферы жизни, как «боль», «сила воли/бессилие», «эмоциональное благополучие», «социальное благополучие», «самооценка». Вторая часть опросника – модульная, состоит из 6 вопросов и отражает такие сферы жизни, как «работоспособность», «половая жизнь», «взаимоотношения с детьми», «переживания по поводу бесплодия», «переживания по поводу эффективности лечения», «взаимоотношения с врачами».

Таблица 1. Данные УЗИ. Размеры аденомиозно-измененного миометрия

Table 1. Ultrasound findings. Sizes of adenomyosis-altered myometrium

Размеры аденомиозно-измененного миометрия, см (M (SD)):	Группа 1	Группа 2	p-value
Длина	3,6 (0,7)	6,1 (1,6)	<0,001
Толщина	3,5 (0,8)	5,7 (1,4)	<0,001
Ширина	3,1 (0,9)	5,9 (1,4)	<0,001

По результатам (*рис. 5, табл. 2*) предоперационного анкетирования среди пациенток с УАМ качество жизни было снижено из-за боли (средний показатель 1,7 (0,5) из 4,0), проблем в половой жизни (средний показатель 2,6 (0,8) из 4,0), переживаний по поводу эффективности предшествующего лечения (средний показатель 2,4 (0,8) из 4,0). У пациенток с ДАМ III–IV стадии зафиксировано наибольшее ухудшение качества жизни из-за боли (средний показатель 3,2 (0,6) из 4,0), из-за переживаний по поводу собственного бессилия (средний показатель 3,0 (0,9) из 4,0), снижения самооценки (средний показатель 2,5 (0,7) из 4,0), ухудшения работоспособности (средний показатель 2,7 (0,7) из 4,0), проблем в половой жизни (средний показатель 2,4 (0,6) из 4,0), переживаний по поводу эффективности предшествующего лечения (средний показатель 2,6 (0,6) из 4,0), бесплодия (средний показатель 2,9 (0,9) из 4,0). По сравнению с пациентками группы 1, у пациенток группы 2 отмечено значимое ухудшение качества жизни из-за боли, чувства собственного бессилия, эмоционального неблагополучия, снижения самооценки, ухудшения работоспособности, бесплодия (p < 0,001). Статистически значимой разницы между группами в таких сферах качества жизни, как взаимоотношения с детьми, с врачами, в половой жизни, переживания по поводу эффективности предшествующего лечения, не выявлено (p > 0,05).

Рисунок 5. Качество жизни больных с узловым (группа 1) и диффузным аденомиозом III–IV стадии (группа 2)

Figure 5. Quality of life in patients with nodular (group 1) and diffuse stage III – IV adenomyosis (group 2)

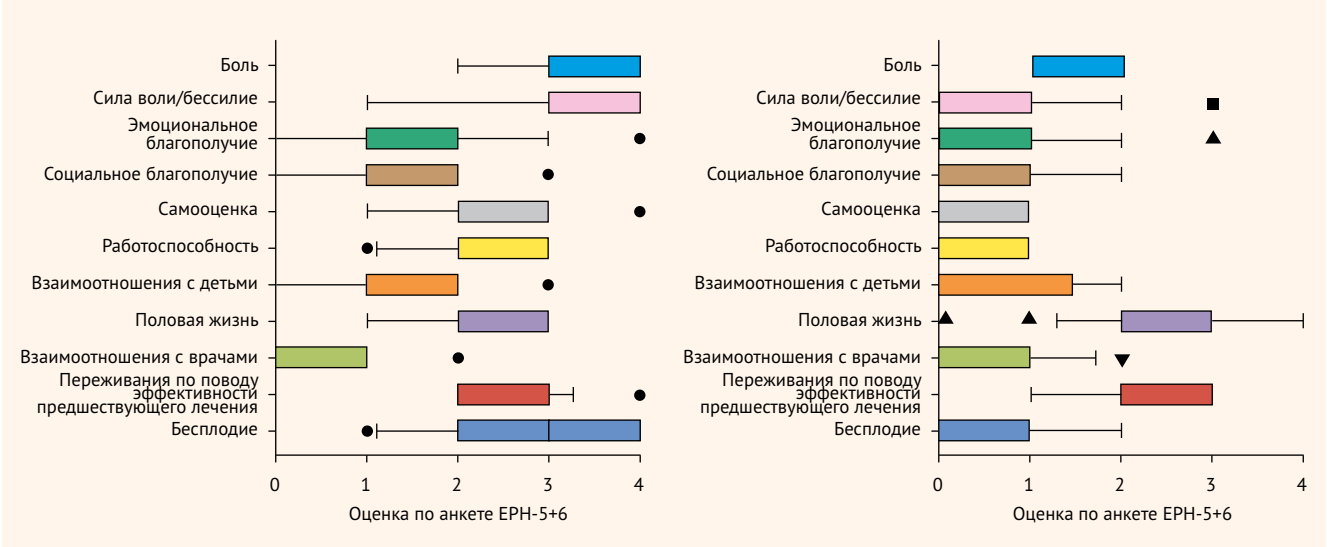


Таблица 2. Качество жизни больных с узловым (группа 1) и диффузным аденомиозом III–IV стадии (группа 2)
Table 2. Quality of life of patients with nodular (group 1) and diffuse stage III – IV adenomyosis (group 2)

	Контролируемая сфера качества жизни	Группа 1 (n = 45)	Группа 2 (n = 81)	P-value
		0 – полное благополучие, 4 – максимальная неудовлетворенность		
1	Боль	1,7 (0,5)	3,2 (0,6)	<0,001
2	Сила воли/бессилие	0,9 (0,7)	3,0 (0,9)	<0,001
3	Эмоциональное благополучие	0,8 (0,7)	1,7 (1,1)	<0,001
4	Социальное благополучие	0,8 (0,7)	1,3 (0,7)	<0,001
5	Самооценка	0,3 (0,4)	2,5 (0,7)	<0,001
A	Работоспособность	0,5 (0,5)	2,7 (0,7)	<0,001
B	Взаимоотношения с детьми	1,0 (0,7)	1,3 (0,8)	0,04
	Число пациенток, пропустивших вопрос, n	8	11	
C	Половая жизнь	2,6 (0,8)	2,4 (0,6)	0,11
D	Взаимоотношения с врачами	0,5 (0,6)	0,5 (0,6)	0,63
E	Переживания по поводу эффективности предшествующего лечения	2,4 (0,8)	2,6 (0,6)	0,08
	Число пациенток, пропустивших вопрос, n	14	28	
F	Бесплодие	0,8 (0,7)	2,9 (0,9)	<0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

Аденомиоз (АМ) – заболевание с особой эпидемиологией и клинической картиной [8, 16]. Некоторые авторы считают, что АМ – самостоятельное заболевание, которое нельзя рассматривать как эндометриоз [17, 18]. Репродуктивный возраст рассматривают в качестве фактора риска развития АМ [7]. В нашем исследовании показано, что пациентки с диффузным аденомиозом III–IV стадии характеризуются более старшим возрастом по сравнению с пациентками с УАМ. Также выявлена более длительная продолжительность заболевания у пациенток с ДАМ III–IV стадии по сравнению с пациентками с УАМ, что подтверждает стадийность этого заболевания и возможность прогрессирования болезни со временем [19].

По данным литературы, развитие аденомиоза происходит во время менструации на фоне процессов регенерации, заживления и реэпителизации слизистой оболочки матки. В этот момент может произойти внедрение клеток эндометрия в «ослабленную» переходную зону, имеющую структурные и функциональные различия, по сравнению с остальным (внешним) миометрием [20]. «Переходная зона» JZ – это область во внутреннем слое миометрия, получившая множество определений: промежуточная зона, архимиометрий, внутренний миометрий, субэндометриальный миометрий. Эта зона представляет собой базальный слой миометрия и состоит из продольно расположенных гладкомышечных волокон, обычно ее толщина у женщин репродуктивного возраста не превышает 2–8 мм [21]. Существует мнение, что любые диагностические и лечебные процедуры, акушерские манипуляции, потенциально способные нарушить гистобиологическую границу между эндометрием и миометрием, являются факторами риска развития аденомиоза [22, 23]. F. Parazzini et al. [24] показали, что заболевание чаще встречается у женщин, имевших аборты и роды путем кесарева сечения. Большинство экспертов согласны с тем, что травматизация переходной зоны в результате родов или биопсии эндометрия может быть ключевым патогенетическим фактором развития аденомиоза [25].

В нашем исследовании пациентки с ДАМ III–IV стадии имели более высокую частоту перенесенных внутриматочных манипуляций в анамнезе. Кроме того, кратность выполненных операций (2 и более) была выше у пациенток с диффузным аденомиозом по сравнению с группой контроля (p = 0,02) и группой женщин с очаговой формой аденомиоза (p < 0,001). Кроме того, значимо большее число пациенток с ДАМ III–IV использовали ВМС с контрацептивной целью в анамнезе.

Среди факторов риска развития АМ следует упомянуть раннее (в возрасте 10 лет и младше) менархе и короткий (24 дня и менее) менструальный цикл [26], однако в нашем исследовании у пациенток с аденомиозом не было выявлено отклонений по данным параметрам от референсных значений.

Обращает на себя внимание значимо более поздний возраст начала половой жизни у пациенток с ДАМ III–IV. Половой дебют в возрасте до 19 лет включительно (подростковый возраст по критериям ВОЗ) отмечен у значимо большего числа пациенток с УАМ, чем у пациенток с ДАМ III–IV, начало полового дебюта у большинства из которых приходится на возраст 20 лет и старше (зрелый возраст по критериям ВОЗ).

В нашем исследовании показано, что у пациенток с ДАМ III–IV стадии наблюдается более высокая частота беременностей с абортивным исходом по сравнению с пациентками с УАМ. При этом отмечается значимо более высокая частота медицинских абортов, тогда как частота спонтанных абортов и внематочных беременностей не отличаются между группами пациенток с узловым аденомиозом и диффузным аденомиозом III–IV стадии. Однако, по данным литературы, тип аденомиоза может влиять на исход беременности, о чем свидетельствуют более высокие показатели гипертензии, вызванной беременностью, и инфекционно-воспалительных заболеваний матки у пациенток с диффузным аденомиозом, чем у пациенток с узловым аденомиозом. Кроме того, показатели несостоятельности шейки матки увеличивались в зависимости от стадии диффузного аденомиоза [27].

Обнаружено, что пациентки с ДАМ III–IV стадии, которым было назначено медикаментозное лечение, чаще всего отмечают отсутствие эффекта от назначенной терапии и/или ее неэффективность. Проведенный анализ показал, что гормональная терапия во многих случаях назначалась пациенткам с ДАМ III–IV стадии по сравнению с пациентками с УАМ, также наиболее часто назначались синтетические препараты прогестерона, которые рекомендованы в качестве первой линии лечения АМ [1]. Не обнаружено статистически значимых различий в количестве пациенток, у которых в качестве лечения использовались левоноргестрел-внутриматочные системы.

Пациентки с ДАМ III–IV стадии, по сравнению с пациентками с УАМ, значимо чаще предъявляют жалобы на обильные менструации, кровянистые выделения из влагалища в межменструальный период, кишечные симптомы. Также значимо чаще у пациенток с ДАМ III–IV стадии встречается анемия средней и тяжелой степени. Характерное снижение уровня гемоглобина и анемический синдром у пациенток с диффузным аденомиозом III–IV стадии находят свое подтверждение в руководстве по эндометриозу [19].

При изучении качества жизни нами было показано, что у больных узловым аденомиозом снижается качество жизни в сферах «боль», «половая жизнь», «переживания по поводу эффективности лечения», при диффузном аденомиозе III–IV стадии дополнительно ухудшается состояние в сферах «сила воли/бессилие», «самооценка», «работоспособность», «бесплодие», при этом качество больных с ДАМ III–IV стадии в этих сферах значимое хуже, чем у больных с УАМ. Полученные в результате нашего исследования данные подтверждают имеющиеся в литературе [28–32] сведения о влиянии аденомиоза на качество жизни и уточняют сферы качества жизни, которые наиболее часто ухудшаются при УАМ и ДАМ III–IV стадии.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показывает, что пациентки с диффузным аденомиозом III–IV стадии характеризуются более старшим возрастом, имеют высокую частоту соматической и гинекологической патологии в анамнезе, более высокую частоту перенесенных внутриматочных манипуляций (ГС, РДВ) и медицинских абортов. Среди жалоб у таких пациенток особое место занимают жалобы на обильные менструации, кровянистые выделения из влагалища в межменструальный период, кишечные симптомы. Сопутствующей патологией часто бывает анемия средней и тяжелой степени, которая является следствием обильных менструаций. При УЗИ у пациенток с диффузным аденомиозом III–IV стадии определяется значимое увеличение всех размеров матки, а аденомиозное поражение чаще всего локализуется по задней стенке матки. ДАМ III–IV стадии характеризуется более тяжелым течением по сравнению с УАМ, значительно влияющим на качество жизни пациенток.

Поступила / Received 23.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2021
Принята в печать / Accepted 15.09.2021

Список литературы

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. *Эндометриозы*. 2-е изд. М.: Медицина; 2006. 410 с.
2. Макаренко Т.А., Цхай В.Б. Опыт органосохраняющего хирургического лечения больных с тяжелыми формами аденомиоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(5):96–99. https://doi.org/10.17816/JOWD65596-99.
3. Цхай В.Б., Цыганкова Н.Ю. Современные методы оперативного лечения тяжелых форм аденомиоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;2:22–31. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/1588_22.pdf.
4. Шкляр А.А., Адамян Л.В., Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Козаченко И.Ф., Гаврилова Т.Ю. Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза. *Проблемы репродукции*. 2015;(1):74–79. https://doi.org/10.17116/repro20152174-79.
5. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Попов А.А., Федоров А.А. *ЭКО в современных алгоритмах лечения бесплодия при аденомиозе*. М.: Медпресс-информ; 2019. 72 с.
6. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормономодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2011;17(6):66–77. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=18948759.
7. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. *Эндометриоидная болезнь*. СПб.: Н-Л; 2002. 448 с.
8. Гаврилова Т.Ю., Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Гаспарян С.А. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий после эндохирургического лечения больных аденомиозом. *Проблемы репродукции (специальный выпуск)*. 2006;80–81.
9. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Гаврилова Т.Ю., Адамян Л.В. Дополнительные критерии оценки стадий распространения аденомиоза. *Проблемы репродукции*. 2006;12(3):47–52. Режим доступа: http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=148278.
10. Vannuccini S., Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1.
11. Jones G., Jenkinson C., Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: The EHP-5. *Qual Life Res*. 2004;13(3):695–704. https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000021321.48041.0e.
12. Jones G., Kennedy S., Barnard A., Wong J., Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):258–264. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01433-8.
13. Адамян Л.В., Сонова М.М., Арсланян К.Н., Логинова О.Н. Современные методы оценки качества жизни больных с эндометриозом (обзор литературы). *Лечащий врач*. 2018;(11):70–73. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2018/11/15437142.
14. Fauconnier A., Huchon C., Chaillou L., Aubry G., Renouvel F., Panel P. Development of a French version of the Endometriosis Health Profile 5 (EHP-5): cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. *Qual Life Res*. 2017;26(1):213–220. https://doi.org/10.1007/s11136-016-1346-y.
15. Fauconnier A., Huchon C., Chaillou L., Aubry G., Renouvel F., Panel P. Development of a French version of the Endometriosis Health Profile 5 (EHP-5): cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. *Qual Life Res*. 2017;26(1):213–220. https://doi.org/10.1007/s11136-016-1346-y.

16. Selcuk S., Sahin S., Demirci O., Aksoy B., Eroglu M., Ay P., Cam C. Translation and validation of the Endometriosis Health Profile (EHP-5) in patients with laparoscopically diagnosed endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;185:41–44. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.039.
17. Линде В.А., Резник М.В., Тарасенкова В.А., Садыхова Э.Э. Современные представления об аденомиозе. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2018;23(3):36–39. Режим доступа: https://vestnik-ivgma.ru/issues/56/publications/1140?locale=ru.
18. Wang J., Deng X., Yang Y., Yang X., Kong B., Chao L. Expression of Grim-19 in the foci of adenomyosis and its possible role in the pathogenesis of the disease. *Fertility and Sterility.*2016;105(4):1093–1101. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.019.
19. Адамян Л.В. (ред.). *Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия)*. М.; 2015. 26 с. Режим доступа: https://innomed.com.ua/wp-content/uploads/2019/05/Sochetannye-dobrokach-opuholi-light-07062015.pdf.
20. Brosens J.J., Barker F.G., de Souza N.M. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):496–502. https://doi.org/10.1093/humupd/4.5.496.
21. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н., Шанина Т.Б. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(5):62–68. Режим доступа https://umedp.ru/articles/adenomioz_kak_samostoyatelnyy_fenotip_disfunktsii_endometriya.html.
22. Дамиров М.М. *Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин*. М.: БИНОМ; 2010. 192 с.
23. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. *Доброкачественные заболевания матки*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 288 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428337.html.
24. Parazzini F., Mais V., Cipriani S., Busacca M., Venturini P. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Resulys from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143(2):103–106. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.12.010.
25. Зотова О.А., Артымук Н.В. Аденомиоз: Клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения. *Consilium Medicum. Гинекология*. 2013;15(6):31–34. Режим доступа: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28264.
26. Tapmeier, T.T., Becker M.K. Is pale the way to go to understand adenomyosis? *Fertility Sterility*. 2015;104(6):1378. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.005.
27. Tamura H., Kishi H., Kitade M., Asai-Sato M., Tanaka A., Murakami T. et al. Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol*. 2017;16(4):330–336. https://doi.org/10.1002/rmb2.12050.
28. Ищенко А.И., Жуманова Е.Н., Ищенко А.А., Савельева Я.С. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;3(7):30–36. Режим доступа: https://www.gynecology.su/jour/article/view/23?locale=ru_RUS.
29. Коновалов В.И., Звычайный М.А. Влияние эндометриоза и некоторых методов его лечения на качество жизни женщины репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2001;50(3):100–102.
30. De la Hera-Lazaro C.M., Muñoz-González J.L., Perez R.O., Vellido-Cotelo R., Díez-Álvarez A., Muñoz-Hernando L. et al. Radical Surgery for Endometriosis: Analysis of Quality of Life and Surgical Procedure. *Clin Med Insights Womens Health*. 2016;9:7–11. https://doi.org/10.4137/CMWH.S38170.
31. Minas V., Dada T. Laparoscopic treatment of endometriosis and effects on quality of life: a retrospective study using the short form EHP-5 endometriosis specific questionnaire. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(4):336–340. https://doi.org/10.3109/01443615.2013.874409.
32. Thabet A.A.E., Alshehri M.A. Effect of Pulsed High-Intensity Laser Therapy on Pain, Adhesions, and Quality of Life in Women Having Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Photomed Laser Surg*. 2018;36(7):363–369. https://doi.org/10.1089/pho.2017.4419.

References

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I. *Ehndometriozy.* 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2006. 410 p. (In Russ.)
2. Makarenko T.A., Tshai V.B. The experience of organ-preserving surgical treatment of patients with severe forms of adenomyosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(5):96–99. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/JOWD65596-99.
3. Tshai V.B., Tcygankova N.Y. Contemporary methods of operative treatment of severe adenomyosis. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2016;2:22–31 (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1588_22.pdf.
4. Shklyar A.A., Adamyan L.V., Kogan E.A., Paramonova N.B., Kozachenko I.F., Gavrilova T.Yu. Clinical and morphological features of diffuse and nodular forms of adenomyosis. *Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;(1):74–79. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/repro20152174-79.
5. Krasnopol'skaya K.V., Nazarenko T.A., Popov A.A., Fedorov A.A. *IVF in modern algorithms for the treatment of infertility in adenomyosis: current notions*. Moscow: Medpress-inform; 2019. 72 p. (In Russ.)
6. Adamyan L.V., Andreeva E.N. The role of hormone modulating therapy in the treatment of genital endometriosis. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;17(6):66–77. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=18948759.
7. Baskakov V.P., Cvelev Yr.V., Kira E.F. *Endometrioses disease*. St Peterburg: N-L; 2002. 448 p. (In Russ.)
8. Gavrilova T.Yu., Adamyan L.V., Arslanyan K.N., Gasparyan S.A. Evaluation of the effectiveness of rehabilitation measures after endosurgical treatment of patients with adenomyosis. *Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction (special edition)*. 2006;80–81. (In Russ.)
9. Burlev V.A., Il'yasova N.A., Gavrilova T.Yu., Adamyan L.V. Dopolnitel'nye kriterii ocenki stadij rasprostraneniya adenomioza. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2006;12(3):47–52. (In Russ.) Available at: http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=148278.
10. Vannuccini S., Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1.
11. Jones G., Jenkinson C., Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: The EHP-5. *Qual Life Res*. 2004;13(3):695–704.https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000021321.48041.0e
12. Jones G., Kennedy S., Barnard A., Wong J., Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):258–264. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01433-8.
13. Adamyan L.V., Sonova M.M., Arslanyan K.N., Loginova O.N. Modern methods of assessing the quality of life of patients with endometriosis (literature review). *Lechashchiy vrach = Lechaschi Vrach*. 2018;(11):70–73. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2018/11/15437142.
14. Fauconnier A., Huchon C., Chaillou L., Aubry G., Renouvel F., Panel P. Development of a French version of the Endometriosis Health Profile 5 (EHP-5): cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. *Qual Life Res*. 2017;26(1):213–220. https://doi.org/10.1007/s11136-016-1346-y.
15. Fauconnier A., Huchon C., Chaillou L., Aubry G., Renouvel F., Panel P. Development of a French version of the Endometriosis Health Profile 5 (EHP-5): cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. *Qual Life Res*. 2017;26(1):213–220. https://doi.org/10.1007/s11136-016-1346-y.
16. Selcuk S., Sahin S., Demirci O., Aksoy B., Eroglu M., Ay P., Cam C. Translation and validation of the Endometriosis Health Profile (EHP-5) in patients with laparoscopically diagnosed endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;185:41–44. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.039.
17. Linde V.A., Reznik M.V., Tarasenkova V.A., Sadyhova E.E. Adenomiosis: current notions. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2018;23(3):36–39. (In Russ.). Available at: https://vestnik-ivgma.ru/issues/56/publications/1140?locale=ru.
18. Wang J., Deng X., Yang Y., Yang X., Kong B., Chao L. Expression of Grim-19 n the foci of adenomyosis and its possible role in the pathogenesis of the disease. *Fertility and Sterility.*2016;105(4):1093–1101. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.019.
19. Adamyan L.V. (ed.). *Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia)*. Moscow; 2015. 25 p. (In Russ.) Available at: https://innomed.com.ua/wp-content/uploads/2019/05/Sochetannye-dobrokach-opuholi-light-07062015.pdf.
20. Brosens J.J., Barker F.G., de Souza N.M. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):496–502. https://doi.org/10.1093/humupd/4.5.496.
21. Tapil'skaya N.I., Gajdukov S.N., Shanina T.B. Adenomyosis as an independent phenotype of endometrial dysfunction. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015;(5):62–68. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/adenomioz_kak_samostoyatelnyy_fenotip_disfunktsii_endomiometriya.html.
22. Damirov M.M. *Genital endometriosis is a disease of active and business women*. Moscow: BINOM; 2010. 192 p. (In Russ.)
23. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Pashkov V.M. *Benign diseases of the uterus*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 288 p. (In Russ.) Available at: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428337.html.
24. Parazzini F., Mais V., Cipriani S., Busacca M., Venturini P. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Resulys from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143(2):103–106. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.12.010.
25. Zotova O.A., Artymuk N.V. Clinic, risk factors, problems of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum. Ginekologiya = Consilium Medicum. Gynecology*. 2013;15(6):31–34. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28264.

26. Tapmeier, T.T., Becker M.K. Is pale the way to go to understand adenomyosis? *Fertility Sterility.* 2015;104(6):1378. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.005.
27. Tamura H., Kishi H., Kitade M., Asai-Sato M., Tanaka A., Murakami T. et al. Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol.* 2017;16(4):330–336. https://doi.org/10.1002/rmb2.12050.
28. Ishchenko A.I., ZHumanova E.N., Ishchenko A.A., Savel'eva Ya.S. Modern approaches in the diagnosis and organ-preserving treatment of adenomyosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya = Obstetrics, Gynecology, and Reproduction.* 2013;3(7):30–36. (In Russ.) Available at: https://www.gynecology.su/jour/article/view/23?locale=ru_RUS.
29. Konovalov V.I., Zvychajnyj M.A. Influence of endometriosis and some methods of its treatment on the quality of life of a woman of reproductive age. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2001;50(3):100–102. (In Russ.)
30. De la Hera-Lazaro C.M., Muñoz-González J.L., Perez R.O., Vellido-Cotelo R., Díez-Álvarez A., Muñoz-Hernando L. et al. Radical Surgery for Endometriosis: Analysis of Quality of Life and Surgical Procedure. *Clin Med Insights Womens Health.* 2016;9:7–11. https://doi.org/10.4137/CMWH.S38170.
31. Minas V., Dada T. Laparoscopic treatment of endometriosis and effects on quality of life: a retrospective study using the short form EHP-5 endometriosis specific questionnaire. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34(4):336–340. https://doi.org/10.3109/01443615.2013.874409.
32. Thabet A.A.E., Alshehri M.A. Effect of Pulsed High-Intensity Laser Therapy on Pain, Adhesions, and Quality of Life in Women Having Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Photomed Laser Surg.* 2018;36(7):363–369. https://doi.org/10.1089/pho.2017.4419.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Буралкина Н.А., Смольнова Т.Ю.**
Написание текста – **Горпенко А.А., Буралкина Н.А.**
Обзор литературы – **Горпенко А.А., Буралкина Н.А.**
Перевод на английский язык – **Горпенко А.А.**
Анализ материала – **Чупрынин В.Д.**
Статистическая обработка – **Чупрынин В.Д., Горпенко А.А.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Natalia A. Buralkina, Tatjana Yu. Smolnova**
Text development – **Anton A. Gorpenko, Natalia A. Buralkina**
Literature review – **Anton A. Gorpenko, Natalia A. Buralkina**
Translation into English – **Anton A. Gorpenko**
Material analysis – **Vladimir D. Chuprynin**
Statistical processing – **Vladimir D. Chuprynin, Anton A. Gorpenko**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Горпенко Антон Александрович, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tohot@me.com
Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением отдела оперативной гинекологии и общей хирургии, 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
Смольнова Татьяна Юрьевна, д.м.н., старший научный сотрудник отделения общей хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; smoltat@list.ru
Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник отделения общей хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; n_buralkina@oparina4.ru

Information about the authors:

Anton A. Gorpenko, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tohot@me.com
Vladimir D. Chuprynin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgery Division, Department of Gynecologic and General Surgery, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; v_chuprynin@oparina4.ru
Tatjana Yu. Smolnova, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate of General Surgery Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; smoltat@list.ru
Natalia A. Buralkina, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate of General Surgery Department,Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_buralkina@oparina4.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-77-83

Обзорная статья / Rewiev article

Лечение вульвовагинального кандидоза в программах подготовки к экстракорпоральному оплодотворению

А.Ю. Романов[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1821-8684, romanov1553@yandex.ru

А.Г. Сыркашева[1], https://orcid.org/0000-0002-7150-2230, a_syrkasheva@oparina4.ru

И.В. Кузнецова[2], https://orcid.org/0000-0001-5541-3767, ms.smith.ivk@gmail.com

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

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

Резюме

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) считается второй по частоте причиной вагинита после бактериального вагиноза. Около трех четвертей женщин репродуктивного возраста имеют в анамнезе как минимум один эпизод ВВК, а примерно половина – два или более эпизода. *Candida albicans* обусловливает развитие от 85 до 90% случаев ВВК. Клинически выделяют неосложненные и осложненные формы ВВК. Неосложненные случаи – это спорадические эпизоды, вызванные *C. albicans*, протекающие в легкой форме. Осложненные случаи – вызванные другими видами *Candida*, протекающие в тяжелой форме, развивающиеся во время беременности или связанные с другими заболеваниями, такими как сахарный диабет, или иммуносупрессивными состояниями. Рецидивирующий ВВК также является формой осложненной инфекции и определяется как четыре и более эпизода ВВК в год. Терпевтические схемы должны зависеть от формы ВВК. Кратковременная местная терапия или прием однократной дозы препарата для перорального применения эффективны для лечения 90% неосложненных случаев. Осложненные формы ВВК требуют более длительного лечения. Пероральный прием флуконазола можно назначать трижды с перерывом в 72 ч. Терапия местными азолами также допускает однократные схемы приема. Так, сертаконазол в форме суппозиториев применяют однократно интравагинально. Данные о применении пробиотиков в лечении ВВК на сегодняшний день достаточно противоречивы и неоднородны. Лечение ВВК во время беременности, особенно в первом триместре, может сопровождаться неблагоприятными перинатальными исходами. При этом во время беременности ВВК может иметь более тяжелое течение, особенно во второй половине. Кроме того, риск горизонтальной передачи *Candida* новорожденному ребенку составляет около 50%. Таким образом, выявление и лечение ВВК являются одной из важных задач при планировании беременности, включая подготовку к программам вспомогательных репродуктивных технологий. Терапевтические подходы должны соответствовать форме ВВК и частоте его рецидивирования.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, *Candida albicans,* сертаконазол

Для цитирования: Романов А.Ю., Сыркашева А.Г., Кузнецова И.В. Лечение вульвовагинального кандидоза в программах подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. *Медицинский совет*. 2021;(13):77–83. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-77-83.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of vulvovaginal candidiasis in preparation programs for *in vitro* fertilization

Andrey Yu. Romanov[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-1821-8684, romanov1553@yandex.ru

Anastasiya G. Syrkasheva[1], https://orcid.org/0000-0002-7150-2230, a_syrkasheva@oparina4.ru

Irina V. Kuznetsova[2], https://orcid.org/0000-0001-5541-3767, ms.smith.ivk@gmail.com

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

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

Abstract

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is considered as the second most common cause of vaginitis after bacterial vaginosis. About three quarters of women of reproductive age have a history of at least one episode of VVC, and about a half of women have two or more episodes. Candida albicans is responsible for85% to 90% of vulvovaginal candidiasis. There are uncomplicated and complicated forms of VVC. Uncomplicated forms are not severe cases caused by C. albicans. Complicated forms are cases caused by other Candida species, severe cases, cases that develop during pregnancy or associated with other diseases such as diabetes mellitus or immunosuppressive conditions. Reccurent cases are also complicated ones. Therapeutic schemes should depend on the form of the VVC. Short-term topical therapy or a single oral dose are effective in 90% of uncomplicated cases. Complicated forms of VVC require longer treatment. Oral fluconazole can be administered three times with a break of 72 hours. Topical azoles can be administered daily for at least 1 week.

© Романов А.Ю., Сыркашева А.Г., Кузнецова И.В., 2021

So, sertaconazole in the form of suppositories is used once intravaginally. The data on the use of probiotics in the treatment of VVC today are contradictory and heterogeneous. Treatment of VVC during pregnancy, especially in the first trimester, may be associated with adverse perinatal outcomes. On the other hand, during pregnancy, VVC can be more severe than in non-pregnant women, especially in the second half of pregnancy. In addition, the risk of transmission to a newborn is about 50%. Thus, the identification and treatment of VVC is one of the important tasks in pregnancy planning, including assisted reproduction.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, pregnancy, assisted reproduction, *Candida albicans,* sertaconazole

For citation: Romanov A.Yu., Syrkasheva A.G., Kuznetsova I.V. Treatment of vulvovaginal candidiasis in preparation programs for *in vitro* fertilization. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):77–83. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-77-83.

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

ВВЕДЕНИЕ

Микробиом женских половых путей может претерпевать изменения во время беременности из-за метаболических, эндокринных и иммунных изменений. Эти дисбиотические состояния могут способствовать развитию инфекций, которые приводят к хроническим воспалительным состояниям и ассоциируются с неблагоприятными исходами для матери и новорожденного. Вагинальные инфекции часто протекают малосимптомно, игнорируются и остаются без лечения. Вульвовагинальный кандидоз (ВВК), бактериальный вагиноз (БВ) и трихомонадный вагинит (ТВ) являются наиболее распространенными вагинальными инфекциями, в т. ч. у беременных [1–4].

Лечение ВВК во время беременности, особенно в первом триместре, может сопровождаться неблагоприятными перинатальными исходами [5, 6]. Так, в исследовании Z. Zhang et al. (2019) было показано, что пероральное применение высоких доз флуконазола в первом триместре беременности связано с повышенным риском врожденных пороков развития (отношение шансов (ОШ) = 1,19, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,01–1,4, p = 0,039). Воздействие флуконазола увеличивало риск развития пороков сердца, дефектов межпредсердной перегородки и тетрады Фалло. Кроме того, прием флуконазола был достоверно связан с риском самопроизвольного аборта (ОШ = 1,99, 95% ДИ 1,38–2,88, p < 0,001) [5]. При этом ВВК во время беременности может иметь тяжелое течение, особенно во второй половине [7].

Риск горизонтальной передачи *Candida* новорожденному ребенку составляет около 50% [8]. Обычно *Candida* поражает кожу и слизистые оболочки ребенка, но кандидоз может стать системным у новорожденных с низкой массой тела или ослабленным иммунитетом [7, 9].

Учитывая все вышеперечисленное, диагностика и терапия ВВК являются важной задачей при планировании беременности, в т. ч. с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Поэтому при подготовке к программе ВРТ для определения относительных и абсолютных противопоказаний к применению ВРТ мужчине и женщине проводится в числе прочего микробиологическое исследование отделяемого влагалища и уретры на предмет обнаружения дисбиотических процессов и вагинальных инфекций.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

ВВК считается второй по частоте причиной вагинита после БВ [10, 11]. Около трех четвертей женщин репродуктивного возраста имеют в анамнезе как минимум один эпизод ВВК, а примерно половина – два или более эпизода [12]. *Candida albicans* обусловливает развитие от 85 до 90% случаев ВВК [11, 13]. Различные виды рода *Candida* широко распространены в природе и встречаются у людей, домашних и диких животных, а также в различных средах, включая госпитальные. Они относятся к нормальной флоре человека и могут колонизировать слизистые оболочки половых, мочевых, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, а также ротовую полость, ногти и кожу. Однако также они могут развиваться как условно-патогенные микроорганизмы и меняться от безвредных к патогенным при изменении условий организма-хозяина, в частности при изменениях влагалищной среды [14]. Бессимптомное носительство *Candida spp*. не считается заболеванием. Оно обнаруживается примерно у одной трети женщин при однократном обследовании и у 70% женщин – в течение одного года наблюдения [15].

Ежегодно ВВК поражает миллионы женщин, поэтому может по праву считаться важной проблемой общественного здравоохранения. ВВК не связан со смертностью, но заболевание существенно снижает качество жизни, вызывая боль, сильный дискомфорт, изменение самооценки, беспокойство, ухудшает работоспособность и вмешивается в сексуальные отношения [16]. ВВК также связан со значительными прямыми и косвенными экономическими издержками [17] и повышенной восприимчивостью к инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [18]. Следовательно, профилактика, ранняя диагностика и своевременное лечение ВВК, особенно в группах риска, необходимы для предотвращения осложнений [19, 20].

У здоровых женщин ВВК может развиваться спорадически, однако эту инфекцию часто связывают с наличием факторов, которые нарушают среду влагалища, способствуя развитию ВВК. Предполагаемые факторы риска включают беременность, гормональную терапию эстроген-прогестагенными препаратами, неконтролируемый сахарный диабет, иммуносупрессию, использование антибиотиков и глюкокортикоидов, а также генетическую

предрасположенность [16]. К факторам поведенческого риска ВВК относятся использование комбинированных оральных контрацептивов, внутриматочной спирали, спермицидов и презервативов, а также некоторые сексуальные, гигиенические привычки и привычки в одежде [16, 19, 21].

Клинически выделяют неосложненные и осложненные формы ВВК. Неосложненные случаи – это спорадические эпизоды, вызванные *C. albicans*, протекающие в легкой форме [11]. Осложненный ВВК – это эпизоды вагинита, вызванные другими видами *Candida* (не *albicans*), случаи тяжелого вагинита, ВВК у беременных женщин, развившийся на фоне сахарного диабета или при наличии иммуносупрессии. Рецидивирующий ВВК также является формой осложненной инфекции и определяется как четыре и более эпизода ВВК в год [15, 22]. Приблизительно от 5 до 8% случаев ВВК являются рецидивирующими, а *C. glabrata* и другие виды (не *albicans*) выделяются в 10–20% случаев рецидивирующего ВВК [11, 12, 22].

К препаратам, доступным для терапии ВВК, можно отнести антимикотические средства местного действия (например, кремы, лосьоны и вагинальные суппозитории) и пероральные препараты. В неосложненных случаях препараты для местного применения позволяют достигнуть уровня микологического излечения от 75 до 90%. Пероральные азольные агенты (например, флуконазол и итраконазол) достигают сопоставимых показателей излечения, а большинство пациентов обращают внимание на удобство перорального приема [23–25]. Однако пероральные азолы чаще вызывают развитие побочных эффектов, связанных с токсичностью [26]. Кроме того, и местные, и пероральные азолы не всегда эффективны при ВВК ввиду бесконтрольного использования и развития резистентности [19, 26].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические симптомы ВВК неспецифичны и могут быть связаны с другими заболеваниями влагалища [27]. Основные симптомы – жгучая боль и зуд вульвы с дискомфортом, которые в более тяжелых случаях могут привести к дизурии и диспареунии. Также часто встречаются эритема, отек и трещины вульвы и влагалища, сопровождающиеся аномальными выделениями из влагалища, которые могут быть водянистыми, чаще творожистыми, сырными, либо же скудными, минимальными [11, 19].

Диагноз устанавливается клинически и подтверждается микробиологическим исследованием. Микроскопия влажного вагинального мазка или мазка, окрашенного по Граму, позволяет увидеть мицелий в 50–80% случаев [28]. Кислотность влагалища при кандидозном вагините у женщин, как правило, сохраняется в физиологическом диапазоне, поэтому оценка pH не имеет диагностической ценности [15]. Если микроскопия вагинального мазка не подтверждает наличие ВВК у женщины с клиническими симптомами, следует выполнить культуральное исследование с посевом отделяемого влагалища на среду Сабуро. При рецидивирующем течении заболевания посев на среду Сабуро обязателен, поскольку данная форма осложненного ВВК часто ассоциирована с другими видами *Candida* (не *albicans*), недоступными для визуализации при микроскопии [28]. В тех случаях, когда культуральное исследование почему-либо недоступно, а микроскопия не обнаруживает элементов дрожжевых грибов у женщины с симптомами ВВК, возможно проведение эмпирической терапии.

ЛЕЧЕНИЕ

Терпевтические схемы должны зависеть от формы ВВК [11, 29]. Кратковременная местная терапия или прием однократной дозы препарата для перорального применения эффективны для лечения 90% неосложненных случаев. Неясно, какие агенты более подходят для лечения неосложненного ВВК, пероральные или местные, но ни один из них, по-видимому, не превосходит другие в достаточной степени [15, 29]. Местная терапия азоловыми антимикотиками представляет особый интерес, поскольку не обладает системными эффектами, имеет небольшое количество побочных реакций и может использоваться при беременности.

Краткосрочная терапия местными азолами продолжается в течение 3 дней, и этого обычно достаточно для купирования симптомов ВВК [28]. Такая схема применения удобна при планировании подготовительных мероприятий ВРТ, поскольку позволяет провести терапию в сжатые сроки. Доступны различные местные агенты с аналогичным действием, включая клотримазол, сертаконазол, бутоконазол и миконазол [10]. Агенты, которые используются в краткосрочных режимах, содержат более высокие дозы лекарственного препарата [28]. Местное применение азолов более эффективно, чем местное применение нистатина при лечении неосложненного ВВК [30, 31].

Данные об эффективности сертаконазола в терапии ВВК получены в ряде клинических исследований [32]. Так, в рандомизированном исследовании P. Wang et al. (2006) были продемонстрированы более высокая эффективность, приемлимость и безопасность однократного вагинального применения 500 мг сертаконазола по сравнению с трехдневным применением эконазола [33]. Согласно полученным данным, эффективность сертаконазола была статистически значимо выше, исходя из результатов мазка (100% против 72,2 на 7-й день, p = 0,013; 100% против 77,8 на 14-й день, p = 0,030) [33].

В исследовании P. Dellenbach et al. (2000) была оценена эффективность суппозиториев, содержащих 300 мг сертаконазола, в сравнении со 150 мг эконазола [34]. Однократное местное применение сертаконазола и эконазола имело схожие эффективность и безопасность, однако при использовании сертаконазола частота рецидивов через месяц после окончания лечения была достоверно ниже через месяц после получения отрицательного результата микологического исследования [34].

Крайне важными также являются отечественные исследования, проведенные с участием беременных

пациенток. Анализ результатов этих исследований показал, что сертаконазол обладает высокой эффективностью в лечении как острых, так и рецидивирующих ВВК у беременных. Были доказаны хорошая переносимость и безопасность препарата [35–37].

В сравнительном *in vitro* исследовании авторы также пришли к выводу о сопоставимой эффективности сертаконазола и таких препаратов, как флуконазол, кетоконазол, фентиконазол, клотримазол и итраконазол [38]. Авторы делают вывод, что сертаконазол является одним из наиболее эффективных препаратов в отношении дрожжей *Candida*, причем его активность против *C. glabrata* особенно важна в данном аспекте [38]. Применение сертаконазола в рамках подготовки к проведению ВРТ может иметь преимущества, поскольку препарат не обладает системными эффектами, не вступает в лекарственные взаимодействия и может применяться однократно.

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

Пробиотики – живые микроорганизмы, широко используемые в медицине на протяжении последнего столетия [39]. Исследования, оценивающие эффективность пробиотиков в предотвращении рецидивирующего ВВК, показали противоречивые результаты. Данные ряда исследований подтверждают эффективность перорального или местного назначения лактобактерий, особенно *Lactobacillus rhamnosus GR-1*, *L. fermentum RC14* и *L. acidophilus* в предотвращении рецидивирующего ВВК, тогда как другие исследования не подтвердили эффективность данного подхода [39, 40]. Обращает на себя внимание и низкая доказательность проведенных исследований. В большинстве исследований оценивалась небольшая выборка участников без группы плацебо. Кроме того, в различных испытаниях были изучены разные штаммы пробиотиков с различной продолжительностью приема и дозировкой [11, 39].

Согласно данным метаанализа H.Y. Xie et al., по сравнению с традиционным лечением использование пробиотиков в качестве адъювантной терапии может увеличить скорость краткосрочного клинического и микологического излечения и снизить частоту рецидивов через один месяц, однако не приводит к увеличению частоты длительного клинического или микологического излечения. Использование пробиотиков не увеличивает частоту побочных эффектов лечения ВВК [41]. Сходные данные были получены в систематическом обзоре и метаанализе A. López-Moreno и M. Aguilera. Авторы обращают внимание, что как вагинальное, так и пероральное назначение пробиотиков позволяет достичь умеренной модуляции вагинального микробиома, что выражается в снижении относительной численности аномальной микробиоты и увеличении количества лактобактерий [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика ВВК так же важна, как и лечение этого состояния, особенно при планировании беременности, включая подготовку к программам ВРТ. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от формы ВВК и частоты его рецидивов.

Местное применение сертаконазола (Залаина) может иметь преимущества перед другими видами терапии, поскольку обладает эффективностью в лечении как острых, так и рецидивирующих ВВК у женщин, готовящихся к проведению ВРТ, отличается низкой частотой микологических рецидивов и действует на широкий спектр грибов рода *Candida* – одного из самых распространенных возбудителей микозов с высоким риском горизонтальной передачи плоду и акушерских осложнений.

Поступила / Received 28.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2021
Принята в печать / Accepted 16.08.2021

Список литературы

1. Bagga R., Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. *Front Public Health*. 2020;8:225. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00225.
2. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Чурганова А.А., Богачева Н.А. Усовершенствованные подходы в лечении осложненного бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2018;(12):142–148. https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.142-148.
3. Кузнецова И.В., Чилова Р.А. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз. *Акушерство и гинекология*. 2018;(5):143–149. https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.143-149.
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Стрельникова Н.В., Воронова Ю.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности персонифицированного подхода в лечении бактериального вагиноза и его сочетания с вульвовагинальным кандидозом. *Акушерство и гинекология*. 2020;(3):198–202. https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.198-202.
5. Zhang Z., Zhang X., Zhou Y.Y., Jiang C.M., Jiang H.Y. The Safety of Oral Fluconazole during the First Trimester of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG*. 2019;126(13):1546–1552. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15913.
6. Боровиков И.О., Куценко И.И., Ермолаева А.С. Вульвовагинальный кандидоз во время беременности (особенности терапии в I триместре). *Акушерство и гинекология*. 2018;(5):116–121. https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.116-121.
7. Müllegger R.R., Häring N.S., Glatz M. Skin Infections in Pregnancy. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):368–377. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.009.
8. Greenberg R.G., Benjamin D.K. Jr. Neonatal Candidiasis: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *J Infect*. 2014;69(Suppl 1):S19–S22. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.012.
9. Skoczylas M.M., Walat A., Kordek A., Loniewska B., Rudnicki J., Maleszka R., Torbé A. Congenital Candidiasis as a Subject of Research in Medicine and Human Ecology. *Ann Parasitol*. 2014;60(3):179–189. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281815/.
10. Spence D. Candidiasis (Vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2010;0815. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907618/.
11. Dovnik A., Golle A., Novak D., Arko D., Takač I. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Literature. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(1):5–7. https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2.
12. Mitchell H. Vaginal Discharge – Causes, Diagnosis, and Treatment. *BMJ*. 2004;328(7451):1306–1308. https://doi.org/10.1136/bmj.328.7451.1306.
13. Рахматулина М.Р., Тарасенко Э.Н. Частота выявления грибов рода Candida у пациентов с урогенитальным кандидозом и анализ показателей их антимикотической резистентности за десятилетний период (2010–2020 гг.). *Акушерство и гинекология*. 2020;(7):159–165. https://doi.org/10.18565/aig.2020.7.159-165.

14. Ferrer J. Vaginal Candidosis: Epidemiological and Etiological Factors. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(1 Suppl.):S21–S27. https://doi.org/10.1016/s0020-7292(00)00350-7.
15. Achkar J.M., Fries B.C. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):253–273. https://doi.org/10.1128/cmr.00076-09.
16. Sobel J.D. Vulvovaginal Candidosis. *Lancet*. 2007;369(9577):1961–1971. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60917-9.
17. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H., Gillespie B., Sobel J.D. Candida Vaginitis: Self-Reported Incidence and Associated Costs. *Sex Transm Dis*. 2000;27(4):230–235. https://doi.org/10.1097/00007435-200004000-00009.
18. Røttingen J.A., Cameron D.W., Garnett G.P. A Systematic Review of the Epidemiologic Interactions between Classic Sexually Transmitted Diseases and HIV: How Much Really Is Known? *Sex Transm Dis*. 2001;28(10):579–597. https://doi.org/10.1097/00007435-200110000-00005.
19. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal Candidiasis: Epidemiology, Microbiology and Risk Factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905–927. https://doi.org/10.3109/1040841x.2015.1091805.
20. Nwadioha S.I., Nwokedi E.O., Egesie J., Enejuo H. Vaginal Candidiasis and Its Risk Factors among Women Attending a Nigerian Teaching Hospital. *Niger Postgrad Med J*. 2013;20(1):20–23. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661205/.
21. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D., Leaman D., Nyirjesy P., Weitz M.V., Foxman B. Risk Factors for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis in Women Receiving Maintenance Antifungal Therapy: Results of a Prospective Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):644–653. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.027.
22. Peters B.M., Yano J., Noverr M.C., Fidel P.L. Jr. Candida Vaginitis: When Opportunism Knocks, the Host Responds. *PLoS Pathog*. 2014;10(4):e1003965. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003965.
23. Рахматулина М.Р., Тарасенко Э.Н., Большенко Н.В. Опыт применения препарата клотримазол 2%, крем, в терапии вульвовагинального кандидоза: результаты наблюдательного исследования. *Акушерство и гинекология*. 2020;(11):206–212. https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.206-212.
24. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Малышкина Д.А., Донников А.Е. Опыт применения препаратов на основе сертаконазола в лечении вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2021;(2):158–166. https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.158-166.
25. Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В. Особенности течения и терапии острого вульвовагинального кандидоза с применением фентиконазола у женщин репродуктивного возраста с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2019;(11):201–208. https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.201-208.
26. Fidel P.L. Jr., Vazquez J.A., Sobel J.D. Candida glabrata: Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Disease with Comparison to C. albicans. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):80–96. https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.80.
27. Anderson M.R., Klink K., Cohrssen A. Evaluation of Vaginal Complaints. *JAMA*. 2004;291(11):1368–1379. https://doi.org/10.1001/jama.291.11.1368.
28. Soper D.E. 18 Genitourinary Infections and Sexually Transmitted Diseases. In: Berek J.S., Novak E. *Berek and Novak's Gynecology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, pp. 557–574. Available at: https://doctorlib.info/gynecology/berek-novak-gynecology/18.html.
29. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., Benjamin D.K. Jr, Calandra T.F., Edwards J.E. Jr et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503–535. https://doi.org/10.1086/596757.
30. Workowski K.A., Berman S.M. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR–11):1–94. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16888612/.
31. Mendling W., Schlegelmilch R. Three-Day Combination Treatment for Vulvovaginal Candidosis with 200 mg Clotrimazol Vaginal Suppositories and Clotrimazol Cream for the Vulva is Significantly Better than Treatment with Vaginal Suppositories Alone – an Earlier, Multi-Centre, Placebo-Controlled Double Blind Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(4):355–360. https://doi.org/10.1055/s-0034-1368243.
32. Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C., Giusiano G., Marcos-Arias C., Eraso E., Jauregizar N., Quindós G. Sertaconazole: An Antifungal Agent for the Topical Treatment of Superficial Candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(4):347–358. https://doi.org/10.1586/eri.13.17.
33. Wang P.H., Chao H.T., Chen C.L., Yuan C.C. Single-Dose Sertaconazole Vaginal Tablet Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *J Chin Med Assoc*. 2006;69(6):259–263. https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70253-9.
34. Dellenbach P., Thomas J.L., Guerin V., Ochsenbein E., Contet-Audonneau N. Topical Treatment of Vaginal Candidosis with Sertaconazole and Econazole Sustained-Release Suppositories. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(1 Suppl.):S47–S52. https://doi.org/10.1016/s0020-7292(00)00348-9.
35. Досанова Г.Е. Клиническая эффективность Залаина при местном лечении кандидоза у беременных. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2013;(3):75–77. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24193647.
36. Занько С.Н., Шевцова В.В., Виталева И.П., Лысенко О.В., Платонова О.Л. Лечение вагинального кандидоза лекарственным средством Сертазол. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2013;(5):132–142. Режим доступа: https://rz.recipe.by/ru/?editions=2013-29-n5&group_id=item_5&article_id=line_2.
37. Луцевич К.А., Решетько О.В., Рогожина И.Е., Луцевич Н.Ф. Клиническая эффективность сертаконазола (Залаина) при местном лечении вульвовагинального кандидоза во время беременности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2013;(1):40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Klinicheskaya_effektivnosty_sertakonazola_%28Zalaina%29_pri_mestnom_lechenii_vulyvovaginalynogo_kandidoza_vo_vremya_beremennosti_1/.
38. Palacín C., Tarragó C., Agut J., Guglietta A. In vitro Activity of Sertaconazole, Fluconazole, Ketoconazole, Fenticonazole, Clotrimazole and Itraconazole against Pathogenic Vaginal Yeast Isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001;23(2):61–64. https://doi.org/10.1358/mf.2001.23.2.627926.
39. Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: A Review. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):266–272. https://doi.org/10.1093/jac/dkl246.
40. Манухин И.Б., Абашова Е.И., Базина М.И., Герасимов А.М., Каткова Н.Ю., Мальцева Л.И. и др. Лактобактерии LCR35 для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты многоцентрового открытого неинтервенционного исследования). *Акушерство и гинекология*. 2018;(12):132–140. https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.132-140.
41. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M., Mei L., Chen H., Wang X., Fang F. Probiotics for Vulvovaginal Candidiasis in Non-Pregnant Women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD010496. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010496.pub2.
42. López-Moreno A., Aguilera M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1461. https://doi.org/10.3390/jcm10071461.

References

1. Bagga R., Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. *Front Public Health*. 2020;8:225. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00225.
2. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Churganova A.A., Bogacheva N.A. Improved Approaches in the Treatment of Complicated Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(12):142–148. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.142-148.
3. Kuznetsova I.V., Chilova R.A. Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(5):143–149. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.143-149.
4. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Strelnikova N.V., Voronova Yu.V. Clinical and Laboratory Evaluation of the Effectiveness of a Personified Approach to Treating Bacterial Vaginosis and Its Concurrence with Vulvovaginal Candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(3):198–202. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.198-202.
5. Zhang Z., Zhang X., Zhou Y.Y., Jiang C.M., Jiang H.Y. The Safety of Oral Fluconazole during the First Trimester of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG*. 2019;126(13):1546–1552. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15913.
6. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Ermolaeva A.S. Vulvovaginal Candidas during Pregnancy (Featires of the Therapy in the First Trimester). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(5):116–121. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.116-121.
7. Müllegger R.R., Häring N.S., Glatz M. Skin Infections in Pregnancy. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):368–377. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.009.
8. Greenberg R.G., Benjamin D.K. Jr. Neonatal Candidiasis: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *J Infect*. 2014;69(Suppl 1):S19–S22. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.012.
9. Skoczylas M.M., Walat A., Kordek A., Loniewska B., Rudnicki J., Maleszka R., Torbé A. Congenital Candidiasis as a Subject of Research in Medicine and Human Ecology. *Ann Parasitol*. 2014;60(3):179–189. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281815/.
10. Spence D. Candidiasis (Vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2010;0815. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907618/.

11. Dovnik A., Golle A., Novak D., Arko D., Takač I. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Literature. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(1):5–7. https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2.
12. Mitchell H. Vaginal Discharge – Causes, Diagnosis, and Treatment. *BMJ*. 2004;328(7451):1306–1308. https://doi.org/10.1136/bmj.328.7451.1306.
13. Rakhmatulina M.R., Tarasenko E.N. The Detection Rate of fungi of the Candida Genus in Patients with Urogenital Candidiasis and an Analysis of the Indicators of Their Antimycotic Resistance over a Ten-Year Period (2010–2020). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(7):159–165. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2020.7.159-165.
14. Ferrer J. Vaginal Candidosis: Epidemiological and Etiological Factors. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(1 Suppl.):S21–S27. https://doi.org/10.1016/s0020-7292(00)00350-7.
15. Achkar J.M., Fries B.C. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):253–273. https://doi.org/10.1128/cmr.00076-09.
16. Sobel J.D. Vulvovaginal Candidosis. *Lancet*. 2007;369(9577):1961–1971. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60917-9.
17. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H., Gillespie B., Sobel J.D. Candida Vaginitis: Self-Reported Incidence and Associated Costs. *Sex Transm Dis*. 2000;27(4):230–235. https://doi.org/10.1097/00007435-200004000-00009.
18. Røttingen J.A., Cameron D.W., Garnett G.P. A Systematic Review of the Epidemiologic Interactions between Classic Sexually Transmitted Diseases and HIV: How Much Really Is Known? *Sex Transm Dis*. 2001;28(10):579–597. https://doi.org/10.1097/00007435-200110000-00005.
19. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal Candidiasis: Epidemiology, Microbiology and Risk Factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905–927. https://doi.org/10.3109/1040841x.2015.1091805.
20. Nwadioha S.I., Nwokedi E.O., Egesie J., Enejuo H. Vaginal Candidiasis and Its Risk Factors among Women Attending a Nigerian Teaching Hospital. *Niger Postgrad Med J*. 2013;20(1):20–23. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661205/.
21. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D., Leaman D., Nyirjesy P., Weitz M.V., Foxman B. Risk Factors for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis in Women Receiving Maintenance Antifungal Therapy: Results of a Prospective Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):644–653. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.027.
22. Peters B.M., Yano J., Noverr M.C., Fidel P.L. Jr. Candida Vaginitis: When Opportunism Knocks, the Host Responds. *PLoS Pathog*. 2014;10(4):e1003965. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003965.
23. Rakhmatulina M.R., Tarasenko E.N., Bolshenko N.V. Experience with Clotrimazole 2% Cream in the Therapy of Vulvovaginal Candidiasis: Results of an Observational Study. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(11):206–212. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.206-212.
24. Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Malyshkina D.A., Donnikov A.E. Clinical Use of Drugs Containing Sertaconazole in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;(2):158–166. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.158-166.
25. Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Misharina E.V. The Specific Features of the Course of Acute Vulvovaginal Candidiasis and Its Therapy with Fenticonazole in Reproductive-Aged Women with Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(11):201–208. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.201-208.
26. Fidel P.L. Jr., Vazquez J.A., Sobel J.D. Candida glabrata: Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Disease with Comparison to C. albicans. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):80–96. https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.80.
27. Anderson M.R., Klink K., Cohrssen A. Evaluation of Vaginal Complaints. *JAMA*. 2004;291(11):1368–1379. https://doi.org/10.1001/jama.291.11.1368.
28. Soper D.E. 18 Genitourinary Infections and Sexually Transmitted Diseases. In: Berek J.S., Novak E. *Berek and Novak's Gynecology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, pp. 557–574. Available at: https://doctorlib.info/gynecology/berek-novak-gynecology/18.html.
29. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., Benjamin D.K. Jr, Calandra T.F., Edwards J.E. Jr et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503–535. https://doi.org/10.1086/596757.
30. Workowski K.A., Berman S.M. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR–11):1–94. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16888612/.
31. Mendling W., Schlegelmilch R. Three-Day Combination Treatment for Vulvovaginal Candidosis with 200 mg Clotrimazol Vaginal Suppositories and Clotrimazol Cream for the Vulva is Significantly Better than Treatment with Vaginal Suppositories Alone – an Earlier, Multi-Centre, Placebo-Controlled Double Blind Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(4):355–360. https://doi.org/10.1055/s-0034-1368243.
32. Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C., Giusiano G., Marcos-Arias C., Eraso E., Jauregizar N., Quindós G. Sertaconazole: An Antifungal Agent for the Topical Treatment of Superficial Candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(4):347–358. https://doi.org/10.1586/eri.13.17.
33. Wang P.H., Chao H.T., Chen C.L., Yuan C.C. Single-Dose Sertaconazole Vaginal Tablet Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *J Chin Med Assoc*. 2006;69(6):259–263. https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70253-9.
34. Dellenbach P., Thomas J.L., Guerin V., Ochsenbein E., Contet-Audonneau N. Topical Treatment of Vaginal Candidosis with Sertaconazole and Econazole Sustained-Release Suppositories. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(1 Suppl.):S47–S52. https://doi.org/10.1016/s0020-7292(00)00348-9.
35. Dosanova G.Ye. Clinical Efficacy of Zalain in the Local Treatment of Candidiasis in Pregnant Women. *Meditsinskiy zhurnal Zapadnogo Kazakhstana = Medical Journal of Western Kazakhstan*. 2013;(3):75–77. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24193647.
36. Zanko S.N., Shevtsova V.V., Vitalyova I.P., Lysenko O.V., Platonova O.L. Treatment of Vaginal Candidiasis Medicines Sertazol. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe*. 2013;(5):132–142. (In Russ.) Available at: https://rz.recipe.by/ru/?editions=2013-29-n5&group_id=item_5&article_id=line_2.
37. Lutsevich K.A., Reshetko O.V., Rogozhina I.E., Lutsevich N.F. Clinical Efficacy of Sertaconazole (Zalain) in the Local Treatment of Vulvovaginal Candidiasis during Pregnancy. *RMZh. Mat' i ditya = RMJ. Mother and Child*. 2013;(1):40. (In Russ.) Available at https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Klinicheskaya_effektivnosty_sertakonazola_%28Zalaina%29_pri_mestnom_lechenii_vulyvovaginalynogo_kandidoza_vo_vremya_beremennosti_1/.
38. Palacín C., Tarragó C., Agut J., Guglietta A. In vitro Activity of Sertaconazole, Fluconazole, Ketoconazole, Fenticonazole, Clotrimazole and Itraconazole against Pathogenic Vaginal Yeast Isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001;23(2):61–64. https://doi.org/10.1358/mf.2001.23.2.627926.
39. Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: A Review. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):266–272. https://doi.org/10.1093/jac/dkl246.
40. Manukhin I.B., Abashova E.I., Bazina M.I., Gerasimov A.M., Katkova N.Yu., Maltseva L.I. et al. Lactobacteria LCR35 for Prevention of Relapse of Vulvovaginal Candidiasis: Results of the Multicenter Open Non-Interventional Study. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(12):132–140. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.132-140.
41. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M., Mei L., Chen H., Wang X., Fang F. Probiotics for Vulvovaginal Candidiasis in Non-Pregnant Women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD010496. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010496.pub2.
42. López-Moreno A., Aguilera M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1461. https://doi.org/10.3390/jcm10071461.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Романов А.Ю., Кузнецова И.В.**
Написание текста – **Романов А.Ю., Кузнецова И.В., Сыркашева А.Г.**
Обзор литературы – **Сыркашева А.Г., Романов А.Ю.**
Перевод на английский язык – **Романов А.Ю.**
Редактирование – **Кузнецова И.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Andrey Yu. Romanov, Irina V. Kuznetsova**
Text development – **Andrey Yu. Romanov, Irina V. Kuznetsova, Anastasia G. Syrkasheva**
Literature review – **Anastasia G. Syrkasheva, Andrey Yu. Romanov**
Translation into English – **Andrey Yu. Romanov**
Editing – **Irina V. Kuznetsova**

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

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

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, Высшая медицинская школа; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3а, стр. 2, оф. 410; ms.smith.ivk@gmail.com

Information about the authors:

Andrey Yu. Romanov, Postgraduate Student, Researcher of the Scientometrics Department of the Department of Organization of Scientific Activity, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; romanov1553@yandex.ru

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

Irina V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Higher Medical School; Office 410, 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-84-93

Оригинальная статья / Original article

Корреляционный анализ клинико-анамнестических данных супружеских пар, проходящих лечение бесплодия

И.С. Федоров, https://orcid.org/0000-0002-2104-5887, bedorka88@gmail.com
Ю.С. Драпкина✉, https://orcid.org/0000-0002-0545-1607, julia.drapkina@gmail.com
Н.Н. Лобанова, https://orcid.org/0000-0002-0818-4073, lobanovann@mgri.ru
Н.П. Макарова, https://orcid.org/0000-0003-1396-7272, npmakarova@gmail.com
А.В. Тимофеева, https://orcid.org/0000-0003-2324-9653, avtimofeeva28@gmail.com
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме
Введение. Несмотря на существование общих принципов и схем стимуляции функции яичников в программах ВРТ, в каждом конкретном случае необходима индивидуальная ситуационная модификация.
Цель. Оптимизировать протоколы стимуляции функции яичников в программе ВРТ на основании клинико-анамнестических данных супружеской пары.
Материалы и методы. Был проанализирован клинический анамнез 60 супружеских пар, а также параметры стимулированного цикла. Бесплодие у супружеских пар, включенных в настоящее исследование, было обусловлено трубно-перитонеальным (44 супружеские пары), мужским (5 супружеских пар), сочетанным фактором (6 супружеских пар), а также наружным генитальным эндометриозом в комбинации с мужским фактором (3 супружеские пары) и трубно-перитонеальным фактором (2 супружеские пары). Всем супружеским парам была проведена программа ЭКО/ИКСИ по протоколу с антГнРГ и стимуляцией функции яичников со 2–3-го дня менструального цикла.
Результаты. Все супружеские пары были разделены на две группы: 38 пар с отрицательным результатом имплантации и 20 супружеских пар с положительным результатом имплантации. Было показано, что удаление маточных труб обратно коррелирует с продолжительностью бесплодия. Использование ХГЧ положительно коррелирует с соотношением зрелых ооцитов и ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК) и наступлением беременности. Сниженный процент морфологически здоровых сперматозоидов при общей высокой концентрации сперматозоидов в эякуляте может интерпретироваться как фертильная сперма.
Выводы. Особое внимание во время стимуляции функции яичников в программе ВРТ следует уделять продолжительности стимуляции, типу триггера финального созревания ооцитов и суммарной дозе гонадотропинов. Необходим дифференцированный подход к проведению операций по поводу удаления маточных труб. Сниженный процент морфологически здоровых сперматозоидов при общей высокой концентрации сперматозоидов в эякуляте служит благоприятным прогностическим фактором исхода программ ВРТ.

Ключевые слова: ВРТ, стимуляция, гонадотропины, беременность, имплантация, эмбрион, протокол стимуляции

Благодарности: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №19-315-90103 «Прогнозирование развития эмбриона на стадии морулы в зависимости от профиля экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде». Номер ЦИТиС: АААА-А19-119101690026-8.

Для цитирования: Федоров И.С., Драпкина Ю.С., Лобанова Н.Н., Макарова Н.П., Тимофеева А.В. Корреляционный анализ клинико-анамнестических данных супружеских пар, проходящих лечение бесплодия по протоколу с антГнРГ в программе вспомогательных репродуктивных технологий и частоты наступления беременности. *Медицинский совет*. 2021;(13):84–93. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-84-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Correlation analysis of clinical and medical history records of married couples receiving infertility treatment

Ivan S. Fedorov, https://orcid.org/0000-0002-2104-5887, bedorka88@gmail.com
Julia S. Drapkina✉**,** https://orcid.org/0000-0002-0545-1607, julia.drapkina@gmail.com
Nataliya N. Lobanova, https://orcid.org/0000-0002-0818-4073, lobanovann@mgri.ru
Natalya P. Makarova, https://orcid.org/0000-0003-1396-7272, npmakarova@gmail.com
Angelica V. Timofeeva, https://orcid.org/0000-0003-2324-9653, avtimofeeva28@gmail.com
Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

© Федоров И.С., Драпкина Ю.С., Лобанова Н.Н., Макарова Н.П., Тимофеева А.В., 2021

Abstract

Introduction. Despite the availability of general principles and regimens for ovarian stimulation on the assisted reproductive technology (ART) programs, an individual situational modification is required in each specific case.

Objective. To optimize the ovarian stimulation protocols on the ART program based on the clinical and medical history records of the married couple.

Materials and methods. The clinical and medical history records, as well as the stimulation cycle parameters of 60 married couples were analysed. The married couples enrolled in this study were diagnosed with infertility caused by tubo-peritoneal (44 married couples), male (5 married couples), combined factor (6 married couples), as well as external genital endometriosis combined with a male factor (3 married couples), and tubo-peritoneal factor (2 married couples). All married couples underwent IVF/ICSI procedures under the gonadotropin-releasing hormone antagonist (GnRH-ant) protocol and ovarian stimulation on day 2 or 3 of the menstrual cycle.

Results. All married couples were divided into two groups: 38 couples with a negative implantation result and 20 married couples with positive implantation results. The surgical removal of fallopian tubes has been shown to be inversely correlated with the duration of infertility. The use of hCG positively correlates to the ratio of mature oocytes and oocyte-cumulus complexes (OCC) and the onset of pregnancy. A reduced percentage of morphologically healthy sperm with an overall high concentration of sperm in the ejaculate can be interpreted as fertile sperm.

Conclusions. During ovarian stimulation on the ART program, special attention should be paid to the duration of stimulation, the types of interventions for triggering final oocyte maturation and the total gonadotropin dose. A differentiated approach to conducting the surgical removal of fallopian tubes is required. The reduced percentage of morphologically healthy sperm with an overall high concentration of sperm in the ejaculate serves as a favourable prognostic factor for the outcome of ART programs.

Keywords: ART, stimulation, gonadotropins, pregnancy, implantation, embryo, stimulation protocol

Acknowledgements: This work was conducted with the support of Russian Foundation for Basic Research grant No. 19-315-90103 – Predicting the embryo developmental potential during the morula stage depending on the small non-coding RNA expression profile in a culture medium. CITIS (Center for Information Technologies and Systems)-number: AAAA-A19-119101690026-8.

For citation: Fedorov I.S., Drapkina Ju.S., Lobanova N.N., Makarova N.P., Timofeeva A.V. Correlation analysis of clinical and medical history records of married couples receiving infertility treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):84–93. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-84-93.

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

ВВЕДЕНИЕ

С момента возникновения методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) внимание исследователей сосредоточено в основном на разработке новых модифицированных схем стимуляции функции яичников для получения качественных ооцитов, а также методах оплодотворения и усовершенствовании эмбриологического этапа. Данные стратегии привели к получению эмбрионов хорошего/отличного качества, однако частота наступления беременности в программах ВРТ до сих пор не превышает 30–40% [1].

В настоящий момент предложены многочисленные схемы стимуляции функции яичников, и выбор наиболее оптимальной из них в каждом конкретном случае чрезвычайно важен для достижения успеха в реализации программ ВРТ. Данные ряда исследований показали, что результативность лечения бесплодия в программах ВРТ зависит от количества ооцитов, получаемых во время аспирации преовуляторных фолликулов. В связи с этим проведение программы ВРТ в естественном цикле применяется относительно редко и чаще всего рекомендуется пациенткам с противопоказаниями к гормональной стимуляции функции яичников или пациенткам с истощенным овариальным резервом. Тем не менее в стимулированных циклах нередко происходит асинхронное созревание эндометрия по отношению к овуляции [2]. Большое количество ооцитов, получаемых при стимуляции функции яичников препаратами гонадотропинов, приводит к повышению уровня стероидных гормонов, отрицательно влияющих на эндометрий. В исследовании YJ. Law et al. было показано, что оптимальное количество ооцитов, получаемых в ходе трансвагинальной пункции яичников (ТВП), составляет от 12 до 18 [3]. Получение оптимального количества ооцитов повышает частоту живорождения в свежих циклах со стимуляцией в программе ВРТ.

Для стимуляции используют практически все существующие типы гонадотропинов, различающихся по содержанию лютеинизирующего гормона (ЛГ), биологической активности фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и его стабильности, степени очищения и составу изоформ. Тем не менее на сегодняшний день результаты различных метаанализов так и не подтвердили достоверной эффективности каких-либо определенных лекарственных препаратов, применяемых в качестве стимуляторов яичникового роста [4].

Влияние стимуляции яичников на рецептивность эндометрия, качество и количество получаемых ооцитов было изучено в протоколах с агонистами ГнРГ (а-ГнРГ) и антагонистами ГнРГ (ант-ГнРГ). У пациенток с сохраненным или сниженным овариальным резервом чаще всего применяются стандартные протоколы стимуляции функции яичников с использованием ант-ГнРГ. Данный протокол позволяет использовать меньшую дозу гонадотропинов, а изменения в эндометрии, по данным исследований C. Simon et al. больше соответствуют нормальному есте-

ственному циклу [5]. При прогнозируемом гиперергическом и нормальном ответе яичников, а также при первой попытке программы ВРТ рекомендуется применение протокола с ант-ГнРг.

Альтернативная схема лечения предполагает наличие подготовительного этапа перед непосредственной стимуляцией функцией яичников с помощью а-ГнРг. Согласно данным отдельных исследований применение протоколов с а-ГнРГ у пациентов с наружным генитальным эндометриозом позволяет получить большее количество фолликулов, ооцитов и эмбрионов хорошего качества по сравнению с аналогичными показателями в протоколах с ант-ГнРг [6].

Учитывая, что различные клинико-анамнестические данные пациентов влияют на качество и количество ооцитов, получаемых в ходе ТВП, а также на исход всей программы ВРТ, для оптимизации используемых протоколов было решено проанализировать анамнез 60 супружеских пар. Данная выборка пациентов изначально была включена в исследование А.В. Тимофеевой и соавт. по изучению влияния профиля экспрессии мнкРНК в культуральной среде эмбрионов на исходы программы ВРТ, качество бластоцист, их имплантационный потенциал, а также прогнозирование исхода развития морулы в бластоцисту различного качества [7]. Стоит отметить, что, по данным литературы, существуют противоречивые данные относительно целесообразности применения того или иного протокола стимуляции функции яичников в зависимости от наличия гинекологической и соматической патологии. Кроме того, достоверно не определена связь между различными протоколами стимуляции функции яичников и клиническими исходами программ ВРТ.

Цель исследования: определить оптимальный протокол стимуляции яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 60 супружеских пар, проходивших лечение в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова». Возраст женщин составлял от 26 до 37 лет, четырем пациенткам на момент начала стимуляции было от 41 до 47 лет. Возраст мужчин составлял от 27 лет до 47 лет, и один мужчина был в возрасте 56 лет. Бесплодие у супружеских пар, включенных в настоящее исследование, было обусловлено трубно-перитонеальным (44 супружеские пары), мужским (5 супружеских пар), сочетанным фактором (6 супружеских пар), а также наружным генитальным эндометриозом средней степени тяжести в комбинации с мужским фактором (3 супружеские пары) и трубно-перитонеальным фактором (2 супружеские пары), подтвержденным ранее при лапароскопии. Все пациенты, включенные в исследование, проходили программу ЭКО/ИКСИ по стандартному протоколу овариальной стимуляции со 2–3-го дня менструального цикла с препаратами ант-ГнРГ и гонадотропинами. У пациенток, включенных в исследование, проводился анализ данных анамнеза, параметров клинического и гормонального статуса, параметров стимулированного цикла, а также исходов программ ВРТ (отсутствие/наступление беременности). Оплодотворение полученных ооцитов было выполнено методом ИКСИ. На 5-е сут. после оплодотворения осуществляли перенос 1 эмбриона в полость матки с помощью мягкого катетера Wallace (Германия) или CooK (Австралия).

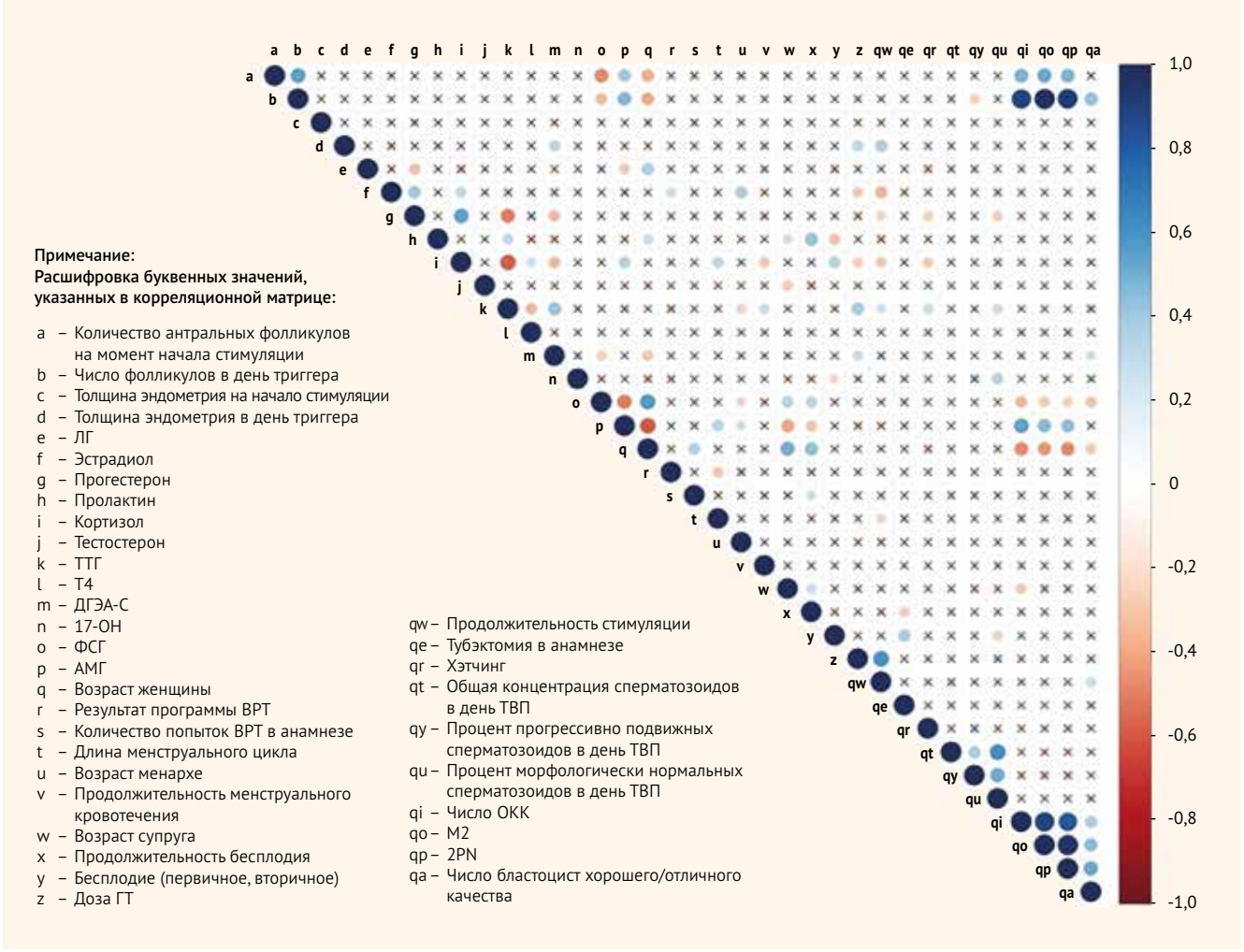
Статистическая оценка была выявлена на основании критерия Уилкоксона. Для описания категориальных бинарных данных использовали абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациентов. Были рассчитаны медианы (Me), квартили (Q1, Q3) и осуществлена визуализация при помощи среды разработки RStudio. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа результатов клинико-анамнестических данных пациентов и параметров стимулированного цикла была построена корреляционная матрица с использованием метода ранговой корреляции Спирмена на базе лаборатории прикладной транскриптомики (*рис. 1*).

В ходе анализа полученных данных обнаружено, что у пациенток, включенных в настоящее исследование, количество антральных фолликулов (КАФ) и количество фолликулов в день назначения триггера финального созревания ооцитов положительно коррелирует с уровнем АМГ и числом ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), числом М2-клеток и зигот на стадии 2PN2PB. КАФ имеет отрицательную взаимосвязь с уровнем ФСГ и возрастом пациентки, что согласуется с общеизвестными данными о влиянии возраста женщины на параметры стимулированного цикла [8]. У всех пациенток, включенных в исследование, в день назначения триггера было проведено УЗИ органов малого таза с оценкой толщины и структуры эндометрия. Было обнаружено, что толщина эндометрия в день назначения триггера положительно коррелирует с суммарной дозой гонадотропинов и продолжительностью стимуляции, что может быть объяснено влиянием эндогенных эстрогенов, вырабатываемых растущими фолликулами во время овариальной стимуляции, на эндометрий. В ходе предварительного обследования перед программой ВРТ у пациентов были получены результаты гормонов крови. Анализ корреляционной матрицы показал, что концентрация эстрадиола на 2–3-й день менструального цикла (д.м.ц.) до стимуляции функции яичников обратно коррелирует с дозой гонадотропинов и продолжительностью стимуляции яичников в программах ВРТ. Наиболее вероятно это связано с тем, что высокий уровень исходного эстрадиола ассоциирован с повышенным риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), поэтому данной группе пациентов назначались невысокие суммарные дозы гонадотропинов, и продолжительность стимуляции была меньше. Уровень ФСГ имеет положительную взаимосвязь с продолжительностью бесплодия и возрастом и отрицательную

● ***Рисунок 1.*** Корреляционная матрица, построенная непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену
● ***Figure 1.*** Correlation matrix created by Spearman's nonparametric rank-order correlation method



связь с количеством ОКК, числом М2-клеток, зигот на стадии 2PN2PB и количеством бластоцист хорошего/отличного качества, что согласуется с данными литературы и демонстрирует отрицательное прогностическое влияние повышенного уровня ФСГ на 2–3-й д.м.ц. на качество получаемых клеток [9]. Уровень АМГ отрицательно коррелирует с продолжительностью бесплодия, что связано с уменьшением АМГ по мере увеличения возраста женщины и положительно взаимосвязан с количеством ОКК, числом М2-клеток, зигот на стадии 2PN2PB, что подтверждает важную прогностическую роль уровня АМГ в отношении качества и количества получаемых в ходе ТВП ооцитов [10]. Данные корреляционной матрицы показали, что возраст супруга положительно коррелирует с продолжительностью бесплодия. Полученную взаимосвязь можно объяснить снижением качества спермы у пациентов старшего возраста, что в значительной степени влияет на наступление беременности.

Заслуживают внимания данные, полученные при анализе продолжительности бесплодия и наличия тубэктомии в анамнезе. Было показано, что удаление маточных труб обратно коррелирует с продолжительностью бесплодия. Полученные данные можно объяснить с точки зрения отрицательного влияния экссудата, скапливающегося в маточных трубах, на рецептивность и восприимчивость эндометрия [11]. Поэтому удаление маточных труб в некоторых случаях может благотворно отразиться на наступление беременности. С другой стороны, выбор тактики ведения пациентов с подозрением на трубно-перитонеальный фактор бесплодия должен быть крайне обоснованным в связи с тем, что результаты других исследований показали влияние эпителия маточных труб на рост и созревание яйцеклетки [12]. Стоит отметить, что была показана корреляция тубэктомии в анамнезе с типом бесплодия (первичное и вторичное). Полученные результаты связаны с тем, что у пациентов со вторичным бесплодием чаще встречалась тубэктомия, что связано с наличием внематочных беременностей в анамнезе.

Согласно результатам корреляционной матрицы, было обнаружено, что длина менструального цикла положительно коррелирует с результатом программы ВРТ. Наиболее вероятно это связано с тем, что при стандартной продолжительности менструального цикла не происходит смещения «окна имплантации», таким образом, можно гораздо точнее рассчитать подходящий момент для переноса эмбриона. Любопытно, что продолжительность стимуляции

влияла на количество получаемых бластоцист. В исследовании P. Sarkar et al., проведенном в 2019 г., было показано, что продолжительность стимуляции может служить одним из предикторов исходов программ ВРТ. Согласно результатам исследования наиболее оптимальное количество дней стимуляции для получения адекватного ответа яичников соответствует 9 дням, более продолжительная или, напротив, короткая стимуляция ассоциирована с субоптимальным ответом яичников, снижением количества/качества получаемых клеток и эмбрионов [13].

В исследуемых группах пациентов наличие вторичного бесплодия коррелирует с процентом патологических форм сперматозоидов в эякуляте партнера, т. е. чем выше процент патологических сперматозоидов, тем более вероятно развитие вторичного бесплодия в связи с высокой частотой прерывания беременности на ранних сроках в анамнезе.

Между тем концентрация сперматозоидов положительно коррелирует с процентом прогрессивно подвижных сперматозоидов и сперматозоидов с нормальной морфологией, однако данные параметры не имеют четкой взаимосвязи с количеством бластоцист хорошего/отличного качества в отличие от количества ОКК, числа М2-клеток и зигот 2PN2PB. Наиболее вероятно это связано с тем, что в исследование не были включены пациенты с выраженной патозооспермией.

В зависимости от исхода программы ВРТ все супружеские пары были разделены на две группы. В I группу пациентов были включены 38 супружеских пар, проходивших лечение со стимуляцией суперовуляции и селективным переносом эмбриона в стимулированном цикле, с отрицательным результатом имплантации. II группу составили 20 супружеских пар, проходивших лечение со стимуляцией суперовуляции и селективным переносом эмбриона в стимулированном цикле, с положительным результатом имплантации. У 11 пациентов беременность завершилась своевременными родами, у 8 пациентов была неразвивающаяся беременность и у 1 пациентки была проведена тубэктомия в связи с развитием внематочной беременности. Двоим пациенткам старшего репродуктивного возраста не был выполнен перенос эмбрионов в связи с плохим качеством бластоцист. Две пациентки, у которых не был выполнен перенос эмбриона, имели низкий исходный уровень АМГ (менее 0,5), а также высокий уровень ФСГ на 2–3-й день менструального цикла (более 15,2). По данным УЗИ органов малого таза у пациенток отмечалось снижение количества антральных фолликулов до 2–3 в каждом яичнике.

Для выявления статистически значимых клинических данных, а также параметров стимулированного цикла, влияющих на имплантацию эмбриона, имеющаяся выборка была разделена на две группы: «наличие имплантации» и «отсутствие имплантации». Отличия между группами оказались значимыми на уровне p-value = 0,05 для следующих параметров:

1) длина менструального цикла
2) 2PN
3) 17-OH.

Статистическая оценка была выявлена на основании критерия Уилкоксона. Были рассчитаны медианы (Me), квартили (Q1, Q3) и осуществлена визуализация при помощи среды разработки RStudio (*табл.*).

Бокс-диаграммы, представленные на *рис. 2*, отражают данные из *табл. 2*. На данных бокс-диаграммах представлены три параметра, которые статистически значимо отличаются у пациентов с наличием и отсутствием имплантации (количество зигот, продолжительность менструального цикла, 17-OH).

Согласно полученным результатам было показано, что количество получаемых зигот меньше у пациентов в группе с наступившей клинической беременностью. Стоит отметить, что полученные данные об отрицательной корреляции между общим числом ооцитов, зигот и бластоцист в стимулированных циклах программ ВРТ согласуются с данными литературы об оптимальном выборе протокола стимуляции и дозы гонадотропинов. В исследовании Y.J. Law et al. было показано, что частота живорождения при лечении бесплодия в стимулированном цикле резко снижалась при получении более 15 ооцитов. Авторы исследования пришли к заключению, что для повышения частоты наступления беременности в стимулированном цикле наиболее оптимальное число ооцитов, получаемых во время пункции, должно быть не менее 6, но и не более 15 [3]. Таким образом, не рекомендуется проведение агрессивной или слишком мягкой гормональной стимуляции, если у пациентки планируется перенос эмбрионов в лечебном цикле.

Для наступления беременности в программе ВРТ необходимо правильно определить окно имплантации, когда эндометрий наиболее восприимчив к эмбриону. В данном исследовании было показано, что наиболее оптимальная продолжительность менструального цикла для определения правильного окна имплантации составляет 28–29 дней.

Возраст пациенток в двух группах не отличался и составил в среднем 32 года в группе I, а в группе II – 33 года. Из 60 женщин, включенных в исследование, 4 женщины были старше 40 лет, ни у одной из них не наступила беременность в стимулированном цикле. У всех пациенток старшего репродуктивного возраста также преобладали бластоцисты среднего/плохого качества. Средний возраст мужчин, включенных в первую группу, составил 35 лет, а во вторую группу – 34,5 лет. Один из пациентов был в возрасте 56 лет (возраст супруги – 47 лет). Беременность у данной супружеской пары не наступила.

У всех участвующих в исследовании пациенток отмечали физиологичный женский тип телосложения с нормальным индексом массы тела, регулярные менструации. У пациенток с наступившей беременностью и отрицательным результатом имплантации были подробно проанализированы особенности менструального цикла, овариального резерва, репродуктивного анамнеза и структуры перенесенных гинекологических заболеваний. У 6 пациенток, включенных в исследование, была выполнена коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза средней степени тяжести в анамнезе. Из 6 пациентов с подтвержденным эндометриозом

Таблица. Клинико-лабораторные данные и параметры стимулированного цикла супружеских пар, включенных в исследование
Table. Clinical and laboratory data and parameters of the stimulation cycle of married couples enrolled in the study

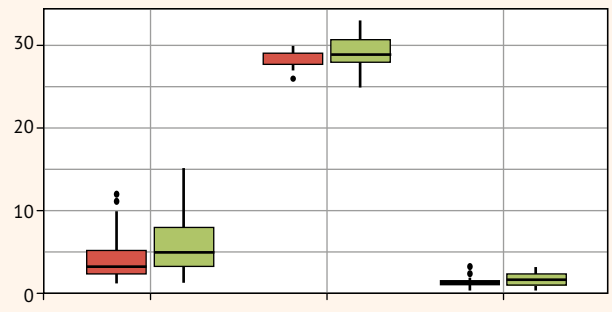
Изучаемые параметры	Группа I (отрицательный результат имплантации) 38 пациентов	Группа II (положительный результат имплантации) 20 пациентов	p
Продолжительность менструального цикла (дней)*	28 (28–30,75)	28 (28–29)	0,009
Средний возраст (лет)*	33,6 (27–44)	31,7 (26–37)	> 0,05
Концентрация ФСГ на 2–3-й день менструального цикла (МЕ/мл)*	7,8 (4,5–20,3)	7,2 (4,0–12,5)	> 0,05
Концентрация АМГ (нг/мл)*	1,7 (0,7–6,9)	1,6 (1,1–3,2)	> 0,05
Концентрация 17-ОН (нмоль/л)*	1,7 (1,2–2,15)	1,2 (0,9–1,37)	0,03
Число фолликулов в день триггера*	7,9 (2–17)	9,7 (2–15)	> 0,05
% морфологически нормальных сперматозоидов в день ТВП*	2, 1 (2–4)	2,0 (0–3)	> 0,05
% прогрессивно подвижных сперматозоидов*	52,1 (9–85)	55,7 (25–78)	> 0,05
Общая концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята*	67,72 (16–181)	73,65 (10–131)	> 0,05
Число ОКК*	8,2 (2–20)	7,8 (1–16)	> 0,05
Количество зрелых клеток*	6,5 (1–18)	5,6 (1–16)	> 0,05
Количество зигот*	5,9 (1–15)	4,6 (1–12)	0,04
Количество бластоцист*	1,86 (0–7)	1,8 (0–8)	> 0,05

Примечание. *данные представлены как медиана, 25–75 процентили.

в анамнезе беременность наступила у 1 пациентки в стимулированном цикле.

В группе с отсутствием наступления беременности у 5 пациенток был диагностирован подтвержденный хронический эндометрит по данным пайпель-биопсии эндометрия с последующим проведением иммуногистохимического анализа и обнаружением CD 138 клеток. Пациенткам с подтвержденным хроническим эндометритом было выполнено антибактериальное лечение, а также физиотерапия, однако в стимулированном цикле при переносе свежего эмбриона ни у одной пациентки не наступила беременность. Стоит отметить, что еще у 3 пациенток с отсутствием наступления беременности в программе ВРТ были диагностированы в анамнезе инфекции, передающиеся половым путем (хламидиоз), подтвержденные с помощью ПЦР-исследования соскоба из влагалища и цервикального канала. Инфекции были пролечены с помощью антибиотиков, с последующим контрольным ПЦР-анализом отделяемого.

Рисунок 2. Бокс-диаграммы, построенные по клинико-лабораторным параметрам супружеских пар, статистически значимо отличающиеся у пациентов в анализируемых группах
Figure 2. Box diagrams based on clinical and laboratory parameters of married couples that are statistically significantly different in patients in the analysed groups



Примечание: Границами бокса служат первый и третий квартили, линия в середине бокса – медиана; концы усов – разность первого квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния, сумма третьего квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния.

Обращает на себя внимание, что у 10 женщин из группы с положительным результатом имплантации в анамнезе была двусторонняя тубэктомия. Стоит отметить, что в маточных трубах с нарушенной проходимостью может скапливаться экссудат, который не всегда визуализируется на УЗИ органов малого таза, но может влиять на рецептивность и восприимчивость эндометрия, попадая в полость матки.

В сравниваемых группах были подробно проанализированы параметры стимулированного цикла. Было обнаружено, что у 11 пациенток суммарная доза гонадотропина в ходе стимуляции функции яичников превышала 2 000 ЕД в/м. Из 11 женщин с высокой суммарной дозой гонадотропина забеременели в стимулированном цикле только 2 пациентки. Средняя продолжительность стимуляции функции яичников у пациенток в исследуемых группах составила примерно 9–12 дней. Таким образом, полученные данные подтверждают важное влияние продолжительности стимуляции и суммарной дозы гонадотропинов на исходы программ ВРТ.

При анализе влияния используемого препарата на параметры стимулированного цикла было обнаружено, что стимуляция функции яичников препаратом р-ФСГ была сопряжена с меньшей суммарной дозой и продолжительностью стимуляции по сравнению с ЧМГ. Однако преиму-

щество какого-либо гонадотропина в отношении исхода программы ВРТ и количества ОКК обнаружено не было. Результаты нескольких исследований также показали, что тип триггера финального созревания ооцитов может влиять на исход программы ВРТ. Данные, полученные в ходе проведения настоящего исследования, согласуются с результатами других работ. В анализируемых группах для профилактики риска СГЯ у 4 пациенток было использовано 0,2 мг трипторелина в качестве триггера финального созревания ооцитов. Для коррекции недостаточности лютеиновой фазы стимулированного цикла пациенткам был добавлен препарат эстрадиола валерата, а также инъекции 1500 МЕ ХГЧ в день пункции фолликулов. Поддержка посттрансферного периода осуществлялась согласно общепринятой методике с использованием микронизированного прогестерона. Положительный результат имплантации был получен только у одной пациентки. Было обнаружено, что использование хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в дозе 10 000 МЕ положительно коррелирует с соотношением зрелых ооцитов и ОКК и наступлением беременности в отличие от использования 0,2 мг трипторелина.

На протяжении длительного времени бесплодие связывалось в большей степени с нарушениями в женской репродуктивной системе. Однако согласно данным ряда последних исследований мужской фактор занимает около 35–50% среди причин бесплодия в браке [14]. Благодаря внедрению такого метода, как ИКСИ/ПИКСИ, у мужчин с тяжелым бесплодием появилась возможность рождения потомства. Мужчины, включенные в исследование, имели физиологичный мужской фенотип и прошли консультацию андролога перед вступлением в программу ВРТ. Стоит отметить, что процент морфологически здоровых сперматозоидов был у всех пациентов ниже 4, что соответствует диагнозу «тератозооспермия» согласно рекомендациям ВОЗ [15]. Низкий процент морфологически здоровых сперматозоидов не должен рассматриваться как изолированный показатель и требует более дифференцированного и комплексного подхода в совокупности с другими параметрами спермограммы. Сниженный процент морфологически здоровых сперматозоидов при общей высокой концентрации сперматозоидов в эякуляте может интерпретироваться как фертильная сперма и служить благоприятным прогностическим фактором исхода программ ВРТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время приоритетным направлением для повышения эффективности лечения бесплодия является оптимизация программ ВРТ путем дифференцированного подхода к выбору подходящего протокола стимуляции, а также снижения риска нежелательных осложнений, связанных со стимуляцией функции яичников. В современном мире имеется тенденция к снижению продолжительности стимуляции функции яичников, снижению медикаментозной нагрузки и, соответственно, стоимости лечения. В данном исследовании продолжительность стимуляции у пациенток составляла в среднем около 9 дней, что служит наиболее оптимальной схемой лечения в виду возможного негативного влияния избыточной дозы гонадотропинов на эндометрий, а также риска развития СГЯ [5].

Кроме этого, следует подчеркнуть, что проведение агрессивной или слишком мягкой гормональной стимуляции при переносе эмбриона в лечебном цикле сопряжено со снижением эффективности программ ВРТ [3]. Полученные данные в ходе проведения настоящей работы согласуются с результатами исследований о получении оптимального количества ооцитов, зигот и бластоцист. Избыточная овариальная стимуляция ведет не только к повышенному риску СГЯ, но и асинхронному созреванию эндометрия и снижению его рецептивности. Для повышения эффективности программы ВРТ необходимо правильное определение окна имплантации. При регулярном менструальном цикле 28–29 дней окно имплантации приходится на 20–22-й день менструального цикла [16]. При нерегулярном менструальном цикле окно имплантации может смещаться в ту или иную сторону, что приводит к неоднократным неудачным попыткам переноса эмбриона. В данном исследовании было показано, что у пациентов с удлиненным менструальным циклом эффективность программы ВРТ снижается.

Выбор протокола стимуляции функции яичников осуществляется на основании возраста пациентки, показателях овариального резерва, гинекологического и репродуктивного анамнеза. Одной из сложных групп больных, страдающих бесплодием, представляются пациенты с наружным генитальным эндометриозом. В данном исследовании у 6 пациенток был подтвержден наружный генитальный эндометриоз средней степени тяжести. Согласно данным литературных источников, среди основных этиологических факторов, лежащих в основе снижения фертильности при эндометриозе, следует выделить изменение рецептивности эндометрия и нарушение созревания ооцита, что приводит к снижению качества женских гамет и эмбриона [6].

Еще одним фактором, определяющим эффективность программ ВРТ, служит возраст супружеской пары. Пациенткам старшего репродуктивного возраста чаще всего рекомендуют протокол с ант-ГнРГ, а для стимуляции назначают высокие дозы гонадотропинов. Однако результаты нескольких исследований показали, что использование дозы гонадотропина более 300 МЕ не влияет в данной группе пациентов на число фолликулов и ооцитов. В данное исследование было включено 4 пациентки с низким овариальным резервом старше 40 лет. Ни одной пациентке не были назначены дозы гонадотропинов выше 300 МЕ, однако беременность также не наступила в данной группе ни у одной женщины в стимулированном цикле [17]. У пациентов старшего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом следует рассмотреть программу ВРТ с использованием донорских ооцитов.

Среди наиболее широко применяемых триггеров финального созревания ооцитов выделяют ХГЧ и а-ГнРГ. Несмотря на то что данные гормоны очень похожи по молекулярным характеристикам, они не могут быть рассмотре-

ны как аналоги. ХГЧ представляет собой молекулу с более длительным периодом полувыведения и более высокой аффинностью к рецепторам, что может выступать одной из причин риска СГЯ при назначении ХГЧ в качестве триггера [18]. Согласно результатам исследований, было показано, что частота беременности в протоколах с использованием а-ГнРГ значительно ниже, чем при назначении ХГЧ, за счет недостаточности лютеиновой фазы стимулированного цикла, что согласуется с данными, полученными в настоящей работе [19]. Для поддержки лютеиновой фазы цикла у пациенток, которым был назначен а-ГнРГ, была выполнена модификация протокола с введением гестагенов, эстрадиола валерата и инъекции 1500 МЕ ХГЧ в день назначения триггера или пункции фолликулов, что может эффективно корригировать недостаточность лютеиновой фазы стимулированного цикла при назначении а-ГнРГ. Таким образом, для профилактики риска СГЯ назначение а-ГнРГ в качестве триггера с последующей усиленной поддержкой лютеиновой фазы цикла служит удобной и безопасной альтернативой. Однако стоит отметить, что у 1 пациентки, включенной в данное исследование с наружным генитальным эндометриозом в анамнезе и отрицательным результатом имплантации, в качестве триггера финального созревания ооцитов был использован а-ГнРГ. Анализ данных литературы показал, что группе женщин с наружным генитальным эндометриозом средней степени тяжести не рекомендовано назначение а-ГнРГ, т. к. нарушения рецептивности эндометрия усугубляются под влиянием а-ГнРГ и не могут быть компенсированы назначением ХГ и усиленной посттрансферной поддержкой стимулированного цикла. Согласно данным исследований частота наступления беременности при замене триггера у данной группы женщин понижается в 4,0 раза [20].

Еще один противоречивый вопрос, требующий особого внимания, заключается в изучении влияния маточных труб на исходы программ ВРТ. Согласно рекомендациям Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), маточные трубы следует удалять перед программой ВРТ при подозрении на гидросальпинкс или сактосальпинкс, т. к. воспалительный экссудат препятствует имплантации эмбриона при переносе в полость матки [11]. В остальных случаях удаление маточных труб перед вступлением в программу ВРТ не обязательно, т. к. риск внематочной беременности при переносе эмбриона в программе ВРТ не превышает частоту развития внематочной беременности при естественной половой жизни [21]. Кроме этого, существуют данные, что эпителий маточных труб влияет на созревание яйцеклетки в программе ВРТ и ее способность к оплодотворению [12].

Еще одна ключевая проблема, которая приобрела особую медицинскую и социальную значимость в современной репродуктивной медицине, – мужское бесплодие. Широкое распространение мужского бесплодия связано с увеличением распространенности аномалий развития половых органов, частоты инфекционно-воспалительных заболеваний, влияния вредных факторов окружающей среды, урбанизацией и т. д. [22]. Исходные показатели спермограммы до вступления в протокол ЭКО/ИКСИ также крайне важны для положительного результата программы ВРТ. Именно поэтому предварительная подготовка пациента андрологом перед вступлением в программу ВРТ может повысить шансы получения эмбриона хорошего/отличного качества и наступления беременности, несмотря на широкое распространение ИКСИ/ПИКСИ, оптимизирующих выбор наиболее качественного сперматозоида [23].

Таким образом, несмотря на существование общих принципов и схем индукции овуляции, а также ведение супружеской пары до вступления в программу ВРТ и во время проведения лечения с помощью ВРТ, не следует применять данные рекомендации буквально, т. к. не существует универсальных схем и протоколов, и в каждом конкретном случае необходима индивидуальная ситуационная модификация.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то что в настоящий момент представлено большое количество данных о влиянии клинико-анамнестических параметров супружеской пары на результаты программы ВРТ, в данной статье были получены выводы, требующие особого внимания при выборе и проведении протокола стимуляции функции яичников у пациентов в программе ВРТ. В первую очередь необходимо очень дифференцированно подходить к удалению/сохранению маточных труб у пациентов перед программой ВРТ.

Продолжительность стимуляции также влияет на исходы программ ВРТ. Результаты, описанные в данной статье, позволяют сделать вывод в пользу того, что наиболее оптимальная продолжительность стимуляции, позволяющая достигнуть синхронного созревания фолликулов и эндометрия, составляет около 9 дней. Стоит отметить, что особым контингентом пациентов в программах ВРТ являются супружеские пары с наружным генитальным эндометриозом. У таких супружеских пар рекомендовано преимущественное назначение ХГЧ в качестве триггера финального созревания ооцитов.

У пациентов с регулярным менструальным циклом, продолжающимся в среднем 28–29 дней, чаще всего не происходит смещения окна имплантации на более поздний или ранний период. В связи с этим у таких пациентов выше эффективность программ ВРТ, т. к. большинство «классических» схем переноса эмбриона рассчитаны именно на группу пациентов, имеющих окно имплантации на 21–22-й день менструального цикла. В случае когда у пациентки наблюдаются нарушения менструального цикла, рекомендовано индивидуализированное определение окна «имплантации». Перспективным направлением дальнейших научных исследований в области оптимизации протоколов ВРТ и подготовки супружеских пар к лечению бесплодия данным методом является оценка генетических особенностей пациенток и их значение в эффективности программ ВРТ при использовании различных протоколов стимуляции.

Поступила / Received 05.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 06.08.2021
Принята в печать / Accepted 06.08.2021

Список литературы

1. Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(3):hoz017. https://doi.org/10.1093/hropen/hoz017.
2. Horcajadas J.A., Mínguez P., Dopazo J., Esteban F.J., Domínguez F. et al. Controlled ovarian stimulation induces a functional genomic delay of the endometrium with potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4500–4510. https://doi.org/10.1210/jc.2008-0588.
3. Law Y.J., Zhang N., Venetis C.A., Chambers G.M., Harris K. The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1778–1787. https://doi.org/10.1093/humrep/dez100.
4. Park K.E., Ku S.Y., Jung K.C., Liu H.C., Kim Y.Y., Kim Y.J. et al. Effects of urinary and recombinant gonadotropins on in vitro maturation outcomes of mouse preantral follicles. *Reprod Sci.* 2013;20(8):909–916. https://doi.org/10.1177/1933719112468948.
5. Valbuena D., Jasper M., Remohí J., Pellicer A., Simón C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1999;(14 Suppl 2):107–111. https://doi.org/10.1093/humrep/14.suppl_2.107.
6. Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Тачкова О.А. Возможности комбинированного подхода к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Акушерство и гинекология.* 2019;(10):148–156. https://doi.org/10.18565/aig.2019.10.148-156.
7. Timofeeva A.V., Chagovets V.V., Drapkina Y.S., Makarova N.P., Kalinina E.A., Sukhikh G.T. Cell-Free, Embryo-Specific sncRNA as a Molecular Biological Bridge between Patient Fertility and IVF Efficiency. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2912. https://doi.org/10.3390/ijms20122912.
8. Hu L., Sun B., Ma Y., Li L., Wang F., Shi H., Sun Y. The Relationship Between Serum Delta FSH Level and Ovarian Response in IVF/ICSI Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:536100. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.536100.
9. Unkara S.K., Raine-Fenning N., Bhattacharya S., Zamora J., Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768–1774. https://doi.org/10.1093/humrep/der106.
10. Broekmans F.J., Hendriks D.J., Mol B.W., Lambalk C.B. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):685–718. https://doi.org/10.1093/humupd/dml034.
11. Strandell A., Lindhard A. Hydrosalpinx and ART. Salpingectomy prior to IVF can be recommended to a well-defined subgroup of patients. *Hum Reprod.* 2000;15(10):2072–2074. https://doi.org/10.1093/humrep/15.10.2072.
12. No J., Zhao M., Lee S., Ock S.A., Nam Y., Hur T.-Y. Enhanced in vitro maturation of canine oocytes by oviduct epithelial cell co-culture. *Theriogenology.* 2018;105:66–74. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.09.002.
13. Sarkar P., Ying L., Plosker S., Mayer J., Ying Y., Imudia A.N. Duration of ovarian stimulation is predictive of in-vitro fertilization outcomes. *Minerva Ginecol.* 2019;71(6):419–426. https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04455-1.
14. Brugh V.M. 3rd, Lipshultz L.I. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am.* 2004;88(2):367–385. https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00150-0.
15. Høst E., Lindenberg S., Ernst E., Christensen F. Sperm morphology and IVF: embryo quality in relation to sperm morphology following the WHO and Krüger's strict criteria. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78(6):526–529. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/.10376863/.
16. Zhang S., Lin H., Kong S., Wang S., Wang H., Wang H., Armant D.R. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med.* 2013;34(5):939–980. https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.011.
17. Кириенко К.В., Осина Е.А., Апрышко В.П., Волошаненко В.В., Яковенко С.А. Достижение беременности у пациентки позднего репродуктивного возраста с множественными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. *Акушерство и гинекология.* 2021;(7):202–209. https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.202-209.
18. Steward R.G., Lan L., Shah A.A., Yeh J.S., Price T.M., Goldfarb J.M., Muasher S.J. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(4):967–973. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.026.
19. Сыркашева А.Г., Агаршева М.В., Андреева М.Г., Долгушина Н.В., Калинина Е.А., Яроцкая Е.Л. Современные представления о дифференцированном подходе к выбору протокола стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО. *Акушерство и гинекология.* 2016;(5):38–43. https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-predstavleniya-o-differencirovannom-podhode-k-vyboru-protokola-stimulyacii-superovulyacii-v-ciklah-EKO.html.
20. Georgiou E.X., Melo P., Baker P.E., Sallam H.N., Arici A., Garcia-Velasco J.A. et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD013240. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013240.pub2.
21. Johnson N., van Voorst S., Sowter M.C., Strandell A., Mol B.W. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(1):CD002125. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002125.pub3.
22. Fainberg J., Kashanian J.A. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-670. https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1.
23. Miller D., Pavitt S., Sharma V., Forbes G., Hooper R., Bhattacharya S. et al. Physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection for infertility treatment (HABSelect): a parallel, two-group, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10170):416–422. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32989-1.

References

1. Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(3):hoz017. https://doi.org/10.1093/hropen/hoz017.
2. Horcajadas J.A., Mínguez P., Dopazo J., Esteban F.J., Domínguez F. et al. Controlled ovarian stimulation induces a functional genomic delay of the endometrium with potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4500–4510. https://doi.org/10.1210/jc.2008-0588.
3. Law Y.J., Zhang N., Venetis C.A., Chambers G.M., Harris K. The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1778–1787. https://doi.org/10.1093/humrep/dez100.
4. Park K.E., Ku S.Y., Jung K.C., Liu H.C., Kim Y.Y., Kim Y.J. et al. Effects of urinary and recombinant gonadotropins on in vitro maturation outcomes of mouse preantral follicles. *Reprod Sci.* 2013;20(8):909–916. https://doi.org/10.1177/1933719112468948.
5. Valbuena D., Jasper M., Remohí J., Pellicer A., Simón C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1999;(14 Suppl 2):107–111. https://doi.org/10.1093/humrep/14.suppl_2.107.
6. Artymuk N.V., Danilova L.N., Tachkova O.A. Possibilities of a combined approach to the treatment of endometriosis-associated infertility. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(10):148–156. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2019.10.148-156.
7. Timofeeva A.V., Chagovets V.V., Drapkina Y.S., Makarova N.P., Kalinina E.A., Sukhikh G.T. Cell-Free, Embryo-Specific sncRNA as a Molecular Biological Bridge between Patient Fertility and IVF Efficiency. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2912. https://doi.org/10.3390/ijms20122912.
8. Hu L., Sun B., Ma Y., Li L., Wang F., Shi H., Sun Y. The Relationship Between Serum Delta FSH Level and Ovarian Response in IVF/ICSI Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:536100. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.536100.
9. Unkara S.K., Raine-Fenning N., Bhattacharya S., Zamora J., Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768–1774. https://doi.org/10.1093/humrep/der106.
10. Broekmans F.J., Hendriks D.J., Mol B.W., Lambalk C.B. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):685–718. https://doi.org/10.1093/humupd/dml034.
11. Strandell A., Lindhard A. Hydrosalpinx and ART. Salpingectomy prior to IVF can be recommended to a well-defined subgroup of patients. *Hum Reprod.* 2000;15(10):2072–2074. https://doi.org/10.1093/humrep/15.10.2072.
12. No J., Zhao M., Lee S., Ock S.A., Nam Y., Hur T.-Y. Enhanced in vitro maturation of canine oocytes by oviduct epithelial cell co-culture. *Theriogenology.* 2018;105:66–74. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.09.002.
13. Sarkar P., Ying L., Plosker S., Mayer J., Ying Y., Imudia A.N. Duration of ovarian stimulation is predictive of in-vitro fertilization outcomes. *Minerva Ginecol.* 2019;71(6):419–426. https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04455-1.
14. Brugh V.M. 3rd, Lipshultz L.I. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am.* 2004;88(2):367–385. https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00150-0.
15. Høst E., Lindenberg S., Ernst E., Christensen F. Sperm morphology and IVF: embryo quality in relation to sperm morphology following the WHO and Krüger's strict criteria. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78(6):526–529. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/.10376863/.
16. Zhang S., Lin H., Kong S., Wang S., Wang H., Wang H., Armant D.R. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med.* 2013;34(5):939–980. https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.011.
17. Kiriyenko K.V., Osina E.A., Apryshko V.P., Voloshanenko V.V., Yakovenko S.A. Achieving pregnancy in a patient of late reproductive age with multiple unsuccessful attempts of in vitro fertilization in the anamnesis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2021;(7):202–209. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.202-209.
18. Steward R.G., Lan L., Shah A.A., Yeh J.S., Price T.M., Goldfarb J.M., Muasher S.J. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome

and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(4):967–973. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.026.
19. Syrkasheva A.G., Agarysheva M.V., Andreeva M.G., Dolgushina N.V., Kalinina E.A., Yarotskaya E.L. Modern ideas about a differentiated approach to the choice of a superovulation stimulation protocol in IVF cycles. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(5):38–43. (In Russ.) https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-predstavleniya-o-differencirovannom-podhode-k-vyboru-protokola-stimulyacii-superovulyacii-v-ciklah-EKO.html.
20. Georgiou E.X., Melo P., Baker P.E., Sallam H.N., Arici A., Garcia-Velasco J.A. et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD013240. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013240.pub2.
21. Johnson N., van Voorst S., Sowter M.C., Strandell A., Mol B.W. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(1):CD002125. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002125.pub3.
22. Fainberg J., Kashanian J.A. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-670. https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1.
23. Miller D., Pavitt S., Sharma V., Forbes G., Hooper R., Bhattacharya S. et al. Physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection for infertility treatment (HABSelect): a parallel, two-group, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10170):416–422. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32989-1.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Драпкина Ю.С., Макарова Н.П.**
Написание текста – **Драпкина Ю.С., Тимофеева А.В., Федоров И.С.**
Обзор литературы – **Лобанова Н.Н., Федоров И.С., Драпкина Ю.С.**
Перевод на английский язык – **Драпкина Ю.С., Лобанова Н.Н.**
Анализ материала – **Макарова Н.П., Тимофеева А.В.**
Статистическая обработка – **Лобанова Н.Н.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Julia S. Drapkina, Natalya P. Makarova**
Text development – **Julia S. Drapkina, Angelica V. Timofeeva, Ivan S. Fedorov**
Literature review – **Nataliya N. Lobanova, Ivan S. Fedorov, Julia S. Drapkina**
Translation into English – **Julia S. Drapkina, Nataliya N. Lobanova**
Material analysis – **Natalya P. Makarova, Angelica V. Timofeeva**
Statistical processing – **Nataliya N. Lobanova**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Федоров Иван Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; bedorka88@gmail.com
Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; julia.drapkina@gmail.com
Лобанова Наталия Николаевна, младший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; lobanovann@mgri.ru
Макарова Наталия Петровна, д.б.н., старший эмбриолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; npmakarova@gmail.com
Тимофеева Анжелика Владимировна, к.б.н., заведующая лабораторией прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; avtimofeeva28@gmail.com

Information about the authors:

Ivan S. Fedorov, Researcher of the Laboratory of Transcriptomic, Department of Systems Biology in Reproduction, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; bedorka88@gmail.com
Yulia S. Drapkina, Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Reproductive Health named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; julia.drapkina@gmail.com
Nataliya N. Lobanova, Researcher, Department of Reproductive Health named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; lobanovann@mgri.ru
Natalya P. Makarova, Dr. Sci. (Biol.), Senior Embriologist, Department of Reproductive Health named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; npmakarova@gmail.com
Angelica V. Timofeeva, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Applied Transcriptomics of the Department of Systems Biology in Reproduction, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; avtimofeeva28@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-94-100

Оригинальная статья / Original article

Современный подход к лечению пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями

Е.И. Манухина✉, https://orcid.org/0000-0003-2576-4368, katemanu@mail.ru
М.А. Геворкян, https://orcid.org/0000-0002-2126-1264, marianagevorkyan@mail.ru
И.Р. Сафарян, https://orcid.org/0000-0002-0724-6690, safairma@yandex.ru
Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме
Введение. Среди женщин репродуктивного возраста около 10–20% пациенток страдают от проявлений избытка андрогенов – гиперандрогении, кожными проявлениями которой являются такие симптомы, как гирсутизм, акне, себорея и алопеция.
Цель. Оценить влияние ципротерона ацетата на кожные проявления гиперандрогении и улучшение качества жизни пациенток после проведенного лечения.
Материалы и методы. В исследование были включены 120 пациенток с кожными симптомами гиперандрогении. Возраст пациенток варьировался от 18 до 35 лет. Критериями включения являлись основные жалобы пациенток – акне, гирсутизм и алопеция. Пациенткам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Препаратом выбора для лечения андрогензависимых дерматопатий являлся ципротерона ацетат 50–100 мг в сутки.
Результаты и обсуждение. Все пациентки были разделены на три группы: с гирсутизмом – 44 (37%) пациентки, акне – 55 (53%), алопецией – 12 (10%). При этом у 32 (27%) чел. наблюдалось сочетание нескольких симптомов одновременно. Такие пациентки были отнесены к группе в зависимости от преобладающей жалобы. Всем пациенткам назначался ципротерона ацетат в суточной дозировке 50–100 мг в зависимости от выраженности симптомов с 1-го по 10-й день менструального цикла, а 54 (52%) пациенткам – ципротерона ацетат 20 мг и этинилэстрадиол 35 мг с 1-го по 21-й день менструального цикла. У большинства пациенток после проведенного лечения отмечалась стабилизация психоэмоционального состояния, уменьшались тревожность, депрессивные расстройства, повышались самооценка и коммуникабельность и улучшалось качество жизни в ее различных проявлениях.
Заключение. При оценке по дерматологическому индексу качества жизни все пациентки отмечали стабилизацию психоэмоционального состояния и улучшение качества жизни после проведенного лечения. У 109 (91%) пациенток уменьшались тревожность, депрессивные расстройства, что благоприятно влияло на различные сферы качества жизни, повышались самооценка и коммуникабельность с положительным воздействием на личностные взаимоотношения.

Ключевые слова: гиперандрогения, андрогензависимая дерматопатия, гирсутизм, акне, ципротерона ацетат, этинилэстрадиол

Для цитирования: Манухина Е.И., Геворкян М.А., Сафарян И.Р. Современный подход к лечению пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями. *Медицинский совет.* 2021;(13):94–100. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-94-100.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approach to the treatment of patients with androgen-dependent dermatopathies

Ekaterina I. Manukhina✉, https://orcid.org/0000-0003-2576-4368, katemanu@mail.ru
Marianna A. Gevorkyan, https://orcid.org/0000-0002-2126-1264, marianagevorkyan@mail.ru
Irma R. Safaryan, https://orcid.org/0000-0002-0724-6690, safairma@yandex.ru
Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract
Introduction. About 10–20% of patients among women of reproductive age suffer from signs and symptoms of androgen excess in hyperandrogenism. Its skin symptoms may include hirsutism, acne, seborrhea and alopecia.
Aim. To assess the effect of cyproterone acetate on skin symptoms of hyperandrogenism and improvement in the patients' quality of life after treatment.
Materials and methods. The study included 120 patients with skin symptoms of hyperandrogenism. The patients ranged in age from 18 to 35 years. The inclusion criteria were the main complaints of the patients as follows: acne, hirsutism and alopecia. The patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination. The drug of choice for the treatment of androgen-dependent dermatopathies was cyproterone acetate at a dose of 50–100 mg daily.
Results and discussion. All patients were divided into three groups: 44 (37%) patients with hirsutism, 55 (53%) with acne, 12 (10%) with alopecia. Moreover, 32 (27%) patients had a mix of symptoms at the same time. Such patients were assigned to one of the groups depending on the predominant complaint. All patients were prescribed cyproterone acetate at a dose of 50-100 mg once

© Манухина Е.И., Геворкян М.А., Сафарян И.Р., 2021

daily, depending on the severity of symptoms from day 1 to day 10 of the menstrual cycle, and 54 (52%) patients were prescribed cyproterone acetate 20 mg and ethinyl estradiol 35 mg from day 1 to day 21 of the menstrual cycle. The study showed stabilization of the psychoemotional state, relief of anxiety, depressive disorders, enhancement of self-esteem and sociability, and improvement of the quality of life in its various manifestations in the majority of patients after the treatment.
Conclusion. When assessed using the dermatology life quality index questionnaires, all patients reported the stabilization of the psychoemotional state and the improvement in the quality of life after the treatment. The anxiety and depressive disorders decreased in 109 (91%) patients, which favourably influenced various areas of quality of life, enhanced self-esteem and sociability with a positive effect on personal relationships.

Keywords: hyperandrogenism, androgen-dependent dermopathy, hirsutism, acne, cyproterone acetate, ethinyl estradiol

For citation: Manukhina E.I., Gevorkyan M.A., Safaryan I.R. Modern approach to the treatment of patients with androgen-dependent dermatopathies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):94–100. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-94-100.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди женщин репродуктивного возраста около 10–20% страдают от проявлений избытка андрогенов – гиперандрогении (ГА)[1] [1, 2], которая имеет яичниковое или надпочечниковое происхождение, что связано с локализацией гиперсекреции андрогенов. По Роттердамским критериям у 15–20% пациенток имеются проявления ГА (биохимические и (или) клинические проявления на фоне картины ультразвукового исследования (УЗИ) – поликистозные яичники) [3, 4]. Внешними (кожными) проявлениями гиперандрогении являются такие симптомы, как гирсутизм, акне, себорея и алопеция [5, 6].

Все эти проявления значительно ухудшают качество жизни и негативно отражаются на психоэмоциональном состоянии пациенток [7, 8]. Помимо психологических нарушений и нарушений репродуктивного здоровья пациенток, существует высокой риск развития метаболического синдрома, включающий ожирение и сахарный диабет [9, 10].

По данным различных авторов, наиболее часто встречающимся симптомом гиперандрогении является гирсутизм – у 50–70% женщин [11, 12]. Акне присутствует у 15–25% женщин [13], андрогенная алопеция встречается примерно у 20–35%, себорея также может присутствовать как симптом у 10–15% [14]. В некоторых источниках присутствует описание синдрома SAHA как сочетание всех симптомов гиперандрогении [15].

Целью медикаментозного лечения кожных симптомов, ассоциированных с гиперандрогенией, являются снижение уровня циркулирующих андрогенов и подавление их действия на все звенья организма[2]. Препаратом выбора для лечения симптомов гиперандрогении является ципротерона ацетат – стероидный антиандроген, который подавляет выработку тестостерона и андростендиона в яичниках. Еще одним немаловажным свойством данного препарата является его действие при нарушении связывания тестостерона и его производных с рецепторами андрогенов путем ингибирования 5-α-редуктазы [16–18].

Проводились многочисленные исследования по сравнению андрогенсодержащих препаратов для лечения акне и гирсутизма при гиперандрогении [19, 20]. Ципротерона ацетат показан для лечения средних и тяжелых форм андрогензависимых дерматопатий. У женщин репродуктивного возраста данный препарат назначают в сочетании с этинилэстрадиолом [21]. Однако проявление антиандрогенного эффекта зависит от типа и дозы включенных прогестагенов [22]. Открытое проспективное исследование, проведенное в 1985–2012 гг., показало высокую эффективность ципротерона ацетата в лечении гиперандрогенных кожных симптомов у женщин [23]. Некоторые авторы отмечают положительное влияние препарата на метаболический обмен: с этой точки зрения данный препарат является одним из лучших в лечении пациенток с гиперандрогенией, особенно в отношении пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и инсулинорезистентностью [24].

Однако по некоторым литературным данным имеются побочные эффекты от проводимого лечения, такие как головная боль, увеличение массы тела, болезненность молочной железы при пальпации, некоторые пациентки отмечали тошноту и потерю либидо [25].

Пациенткам с гиперандрогенными проявлениями на коже рекомендуются консультация диетолога, изменение образа жизни, режима питания и физические нагрузки, что позволяет достигнуть нормального индекса массы тела (ИМТ). Снижение ИМТ связано с инсулинорезистентностью и уменьшением отрицательного влияния андрогенов на организм в целом [26, 27].

[1] National Institutes of Health. *Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome*. December 3–5, 2012. Available at: https://prevention.nih.gov/research-priorities/research-needs-and-gaps/pathways-prevention/evidence-based-methodology-workshop-polycystic-ovary-syndrome-pcos.
[2] EMC. *Dianette – Summary of Product Characteristics*. 2017. Available at: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1814/SPC/dianette/.

Цель исследования – оценить влияние ципротерона ацетата на кожные проявления гиперандрогении, улучшить качество жизни пациенток после проведенного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 120 пациенток с кожными симптомами гиперандрогении. Возраст пациенток варьировался от 18 до 35 лет (средний возраст 24 ± 1,4 года). Исследование было выполнено на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова.

Критериями включения являлись основные жалобы пациенток – акне, гирсутизм и алопеция. Предварительно перед включением в исследование пациентам индивидуально в письменной и устной формах было сообщено о характере предстоящего исследования и получено их письменное информированное согласие на добровольное участие в клиническом исследовании и публикацию данных без разглашения персональных данных. Было получено положительное заключение этического комитета. В исследование не были включены пациентки с болезнью Иценко – Кушинга, гиперпролактинемией, тяжелыми соматическими заболеваниями, в т. ч. и эндокринными заболеваниями; женщины, планирующие беременность в ближайшие время, а также пациентки, проходящие в настоящее время лечение дерматопатий в течение 3 мес. и более.

Пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование: сбор анамнеза, гинекологический осмотр, определение ИМТ, инструментальные методы исследования (УЗИ), лабораторное исследование сыворотки крови (с целью верификации источника ГА и метаболических нарушений).

Степень тяжести гирсутизма оценивалась по шкале Ферримана – Голлвея (1961), акне – по классификации Американской академии дерматологии (2003), алопеции – по классификации Людвига (1977) [28, 29].

Препаратом выбора для лечения андрогензависимых дерматопатий являлся ципротерона ацетат 50–100 мг в сутки в зависимости от степени выраженности симптомов; пациенткам, нуждающимся в контрацепции, были назначены ципротерона ацетат 20 мг и этинилэстрадиол 35 мг в сутки.

Контроль эффективности проводимой терапии осуществляли при динамическом наблюдении через 3–6 мес.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики. По результатам обработки статистически значимыми различиями принимались значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

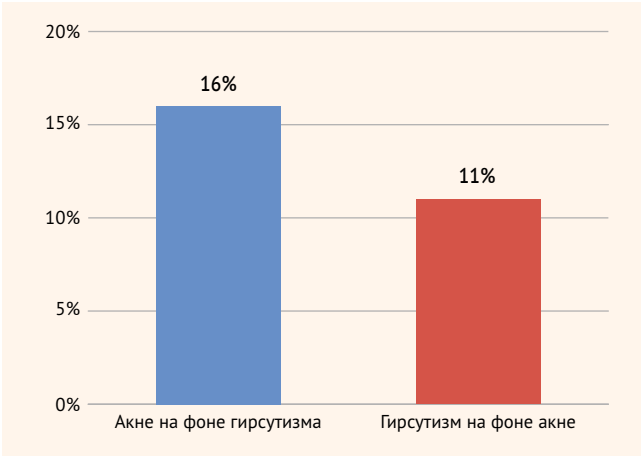
После комплексного клинико-лабораторного обследования 120 пациенток с ГА у 67 (56%) пациенток был выявлен СПКЯ, неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников – у 53 (44%) пациенток. При этом у 32 (27%) пациенток была диагностирована инсулинорезистентность, в связи с чем были назначены препараты группы бигуанидов.

В зависимости от степени выраженности основной жалобы пациентки были разделены на три группы: с гирсутизмом – 44 (37%), акне – 55 (53%), алопецией – 12 (10%) пациенток. При этом у 32 (27%) пациенток наблюдалось сочетание нескольких симптомов одновременно – такие пациентки были отнесены к группе в зависимости от преобладающей жалобы (*рис. 1*). При обследовании были выявлены 13 (11%) пациенток с повышенным до 28 ± 1,2 кг/м^2 ИМТ, преимущественно с проявлениями гирсутизма.

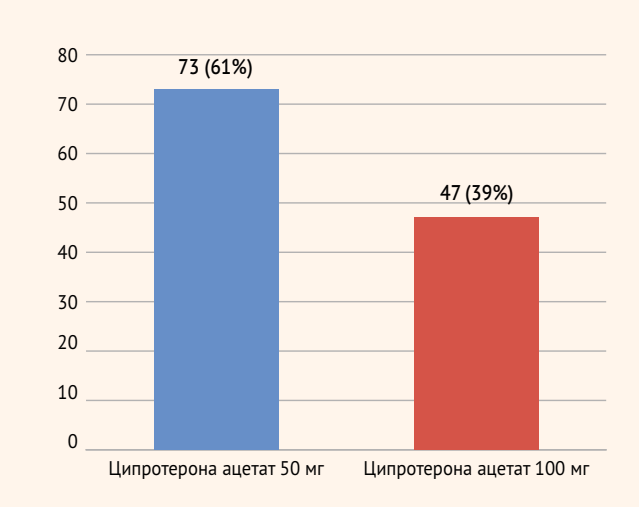
Всем пациенткам назначали ципротерона ацетата в суточной дозировке 50–100 мг в зависимости от степени тяжести заболевания с 1-го по 10-й день менструального цикла. Первоначальная дозировка ципротерона ацетата после комплексного обследования пациенток представлена на рисунке ниже (*рис. 2*).

Кроме того, 62 (52%) пациенткам потребовалась контрацепция, в связи с чем им назначали ципротерона

● ***Рисунок 1.*** Пациентки с двумя симптомами андрогензависимых дерматопатий
● ***Figure 1.*** Patients with two symptoms of androgen-dependent dermatopathies



● ***Рисунок 2.*** Дозировки ципротерона ацетата у пациенток
● ***Figure 2.*** Dosages of cyproterone acetate in female patients



ацетат 20 мг и этинилэстрадиол 35 мг с 1-го по 21-й день менструального цикла. Длительность приема препарата с целью контрацепции определялась желанием женщины.

Через 3 мес. проводили контроль эффективности лечения. Из 73 пациенток, принимающих ципротерона ацетат в дозировке 50 мг в сутки, положительный эффект наблюдался у 43 (59%) пациенток и у 21 (45%) из группы пациенток, принимающих препарат в дозировке 100 мг в сутки. Пациенткам с положительным эффектом была рекомендована постепенная отмена препарата по 25 мг в сутки. Стоит отметить, что у всех пациенток, принимающих дополнительно препарат с целью контрацепции, наблюдалась положительная терапевтическая динамика заболевания. При этом ни у одной из пациенток при приеме препарата не наблюдалось проявления побочных реакций, таких как аллергические реакции, диспепсические и психологические расстройства.

Очередной контроль пациенток проводился еще через 3 мес. Положительная динамика наблюдалась у всех пациенток, кроме 6 (13%) пациенток из группы принимающих ципротерона ацетат в дозировке 100 мг в сутки – у них оставались проявления основного заболевания, в связи с чем было рекомендовано пролонгировать терапию еще на 6 мес.

Примечательно, что для всех пациенток проводилось анкетирование по дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ – The Dermatology Life Quality Index), который применяется дерматологами для оценки степени негативного воздействия дерматологического заболевания на разные аспекты жизни пациента, характеризующие качество его жизни в целом (A.Y. Finlay, G.K. Khan [30]). Отмечали негативное влияние кожного заболевания на различные аспекты жизни и психоэмоциональное состояние 115 (96%) пациенток, у 87 (76%) наблюдались тревожное состояние и эмоциональное возбуждение и у 7 (6%) – депрессивные расстройства по поводу данного заболевания. Еще 8 (7%) пациенток отметили отрицательное влияние на взаимоотношения в семье, с друзьями, 13 (11%) – негативное влияние заболевания на отношение с партнером и сексуальную жизнь. Большинство пациенток после проведенного лечения отмечали стабилизацию психоэмоционального состояния: уменьшались тревожность, депрессивные расстройства, улучшалось качество жизни, которое благоприятно влияло на работу и учебу, отдых и занятия спортом. Повышались самооценка и коммуникабельность, что положительно влияло на взаимоотношения в семье, с друзьями, личную и сексуальную жизнь с партнером. При этом у 6 (5%) пациенток сохранялось тревожное состояние по поводу данного заболевания – им было рекомендовано пролонгировать данную терапию еще на 6 мес. (*рис. 3*).

При этом 5 (4%) пациенток, имеющих допустимые показатели по ДИКЖ, также отмечали улучшение качества жизни. Такие пациентки чувствовали себя более уверенно, что, несомненно, благоприятно сказывается на качестве жизни и эмоциональном состоянии у данной категории больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании была проведена оценка качества жизни пациенток после лечения, направленного на уменьшение проявлений андрогензависимых дерматопатий. Препаратом выбора являлся ципротерона ацетат, который обладает косметическим эффектом: улучшается состояние кожи и волос, что является важным аспектом, свидетельствующим в пользу данного препарата, учитывая возраст пациенток, что сопоставимо с данными мировой литературы [22].

На фоне проводимого лечения положительный эффект был достигнут в течении 3 и 6 мес. (*рис. 4*). Из всех 120 пациенток пролонгировать терапию в последующие 6 мес. потребовалось 6 (5%) чел.

Стоит отметить, что прием комбинированного орального контрацептива с антиандрогенсодержащим ком-

Рисунок 3. Оценка пациенток по дерматологическому индексу качества жизни
Figure 3. Assessment of patients using dermatology life quality index questionnaires

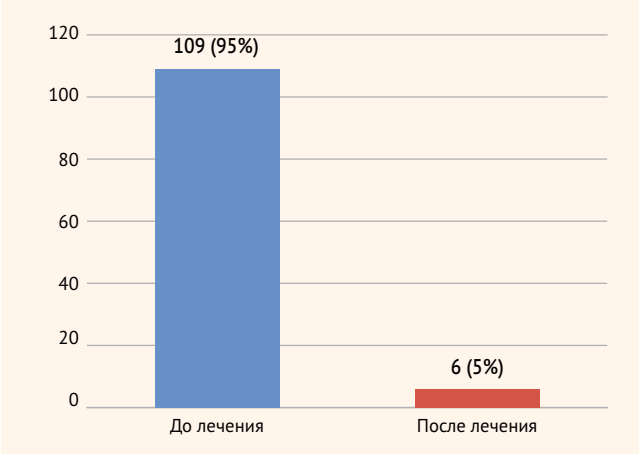
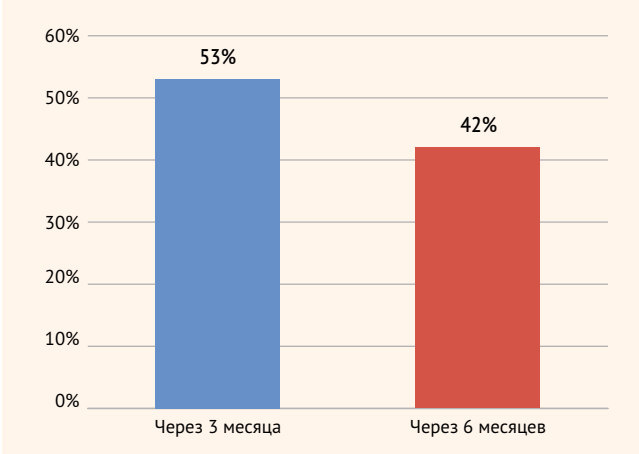


Рисунок 4. Положительный эффект в зависимости от длительности проводимого лечения
Figure 4. Positive effect depending on the duration of the treatment



понентом усиливает эффект от приема ципротерона ацетата.

Положительный антиандрогенный эффект достигается с помощью механизма действия препарата [18]:

- уменьшение выработки андрогенов;
- увеличение скорости метаболизма тестостерона и его производных;
- блокада андрогенных рецепторов.

Полученные нами данные исследования сопоставимы с данными зарубежных авторов [31]. У большинства пациенток наблюдался регресс заболевания через 3 мес. проводимого лечения. Примечательно, что в первую очередь положительную динамику отмечали пациентки с симптомами гирсутизма и акне. Многочисленные исследования различных авторов подтверждают благоприятное воздействие ципротерона ацетата при лечении кожных проявлений гиперандрогении [32–35].

Таким образом, достигнутый эффект в течении 6 мес. лечения связан со степенью тяжести заболевания. Некоторые авторы отмечают динамику заболевания только через 12 мес. от начала лечения [32].

Не стоит забывать и про положительное влияние данного препарата на психологическое состояние пациенток и его влияние на нервную систему. Пациентки отмечают уменьшение таких симптомов, как тревожность, депрессивное расстройство, эмоциональное возбуждение. Кроме того, повышались качество жизни и самооценка пациенток после достижения косметического эффекта от проводимой терапии, что благоприятно влияло на личностные отношения с окружением. Полученные нами данные были сопоставимы с данными исследований некоторых зарубежных авторов [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительные результаты проведенного лечения проявляются постепенно и определяются тяжестью симптомов и продолжительностью лечения. Уменьшение кожных проявлений в течение 3 мес. наблюдалось у 64 (53%) пациенток, из которых 43 (59%) принимали ципротерона ацетат в дозировке 50 мг в сутки и 21 (45%) – 100 мг в сутки, у 50 (42%) пациенток положительный эффект наблюдался в течение 6 мес. Еще 6 (5%) потребовалось продолжение лечения на 6 мес., в связи с чем сохранялись тревожность и эмоциональное возбуждение, что, несомненно, отрицательно сказывалось на качестве жизни. Одним из наиболее важных аспектов являлось отсутствие побочных эффектов, особенно у пациенток с СПКЯ, учитывая сложное взаимодействие между гиперандрогенией и инсулинорезистентностью. Все пациентки отмечали стабилизацию психоэмоционального состояния и улучшение качества жизни после проведенного лечения. У 109 (91%) пациенток уменьшались тревожность, депрессивные расстройства, что благоприятно влияло на различные сферы качества жизни, повышались самооценка и коммуникабельность с положительным эффектом в личностных взаимоотношениях.

Данное исследование убедительно доказывает необходимость проведения лечения андрогензависимых дерматопатий с целью уменьшения кожных проявлений, что, несомненно, повышает качество жизни в различных аспектах ее проявлений у данной категории больных.

Поступила / Received 29.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2021
Принята в печать / Accepted 15.08.2021

Список литературы

1. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome – part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291–1300. https://doi.org/10.4158/ep15748.dsc.
2. Besenek M., Gurlek B. Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome Affects Psychological Well-Being Of Adolescents. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(1):137–146. https://doi.org/10.1111/jog.14444.
3. Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, Prevalence, and Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6–15. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–47. https://doi.org/10.1093/humrep/deh098.
5. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Манухина Е.И. *Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции.* 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 304 с. Режим доступа: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2020/07/NF0017580.files_.pdf.
6. Ekbäck M.P., Lindberg M., Benzein E., Årestedt K. Health-Related Quality of Life, Depression and Anxiety Correlate with the Degree of Hirsutism. *Dermatology.* 2013;227(3):278–284. https://doi.org/10.1159/000355356.
7. Zangeneh F.Z., Jafarabadi M., Naghizadeh M.M., Abedinia N., Haghollahi F. Psychological Distress in Women with Polycystic Ovary Syndrome from Imam Khomeini Hospital, Tehran. *J Reprod Infertil.* 2012;13(2):111–115. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926533/.
8. Jones G.L., Hall J.M., Balen A.H., Ledger W.L. Health-Related Quality of Life Measurement in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review. *Hum Reprod Update.* 2008;14(1):15–25. https://doi.org/10.1093/humupd/dmm030.
9. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981–1030. https://doi.org/10.1210/er.2011-1034.
10. Kashanian M., Fazy Z., Pirak A. Evaluation of the Relationship between Gestational Diabetes and a History of Polycystic Ovarian Syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(2):289–292. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.12.022.
11. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28–38.e25. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
12. Escobar-Morreale H.F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A., Kelestimur F., Moghetti P. et al. Epidemiology, Diagnosis and Management of Hirsutism: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012;18(2):146–170. https://doi.org/10.1093/humupd/dmr042.
13. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., Moran C., Lazenby J., Stephens K.C. et al. Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453–462. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031122.
14. Ozdemir S., Ozdemir M., Görkemli H., Kiyici A., Bodur S. Specific Dermatologic Features of the Polycystic Ovary Syndrome and Its Association with Biochemical Markers of the Metabolic Syndrome and Hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):199–204. https://doi.org/10.3109/00016340903353284.
15. Orfanos C.E., Adler Y.D., Zouboulis C.C. The SAHA Syndrome. *Horm Res.* 2000;54(5–6):251–258. https://doi.org/10.1159/000053267.
16. Bhattacharya S.M., Jha A. Comparative Study of the Therapeutic Effects of Oral Contraceptive Pills Containing Desogestrel, Cyproterone Acetate, and Drospirenone in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2012;98(4):1053–1059. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.035.

17. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined Oral Contraceptive Pills for Treatment of Acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD004425. https://doi.org/10.1002/14651858.cd004425.pub6.
18. Тихомиров А.Л., Геворкян М.А., Манухина Е.И., Прохорова М.В. Гормональная терапия женщин с андрогенозависимыми дерматопатиями. *Трудный пациент*. 2017;15(8–9):17–21. Режим доступа: https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2017/12/4.pdf
19. Fugère P., Percival-Smith R.K., Lussier-Cacan S., Davignon J., Farquhar D. Cyproterone Acetate/Ethinyl Estradiol in the Treatment of Acne. A Comparative Dose-Response Study of the Estrogen Component. *Contraception*. 1990;42(2):225–234. https://doi.org/10.1016/0010-7824(90)90106-6.
20. Геворкян М.А., Манухина Е.И., Смирнова С.О. Лечение дерматопатий у пациенток с синдромом поликистозных яичников (клиническая лекция). *Медицинский совет*. 2015;(7):28–31. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-7-28-31.
21. Badawy A., Elnashar A. Treatment Options for Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Womens Health*. 2011;3:25–35. https://doi.org/10.2147/ijwh.s11304.
22. Bitzer J., Römer T., Lopes da Silva Filho A. The Use of Cyproterone Acetate/Ethinyl Estradiol in Hyperandrogenic Skin Symptoms – A Review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(3):172–182. https://doi.org/10.1080/13625187.2017.1317339.
23. Wu H., Ruan X., Jin J., Mueck A.O. Metabolic Profile of Diane-35 versus Diane-35 plus Metformin in Chinese PCOS Women under Standardized Life-Style Changes. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):548–551. https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1029447.
24. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Franks S., Gambineri A. et al. The Polycystic Ovary Syndrome: A Position Statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1–P29. https://doi.org/10.1530/eje-14-0253.
25. Hutchison S.K., Stepto N.K., Harrison C.L., Moran L.J., Strauss B.J., Teede H.J. Effects of Exercise on Insulin Resistance and Body Composition in Overweight and Obese Women with and without Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E48–E56. https://doi.org/10.1210/jc.2010-0828.
26. Кузнецова Е. М., Манухин И. Б., Геворкян М. А., Манухина Е. И. Оценка качества жизни пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями. *Проблемы репродукции*. 2012;(2):33–37. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduktsii/2012/2/031025-7217201228.
27. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical Assessment of Body Hair Growth in Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440–1447. https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440.
28. Buzney E., Sheu J., Buzney C., Reynolds R.V. Polycystic Ovary Syndrome: A Review for Dermatologists: Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):859.e1–874.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.009.
29. Chung J.P., Yiu A.K., Chung T.K., Chan S.S. A Randomized Crossover Study of Medroxyprogesterone Acetate and Diane-35 in Adolescent Girls with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(3):166–171. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2013.09.011.
30. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – A Simple Practical Measure for Routine Clinical Use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–216. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
31. Kahraman K., Sükür Y.E., Atabekoğlu C.S., Ateş C., Taşkin S., Cetinkaya S.E. et al. Comparison of Two Oral Contraceptive Forms Containing Cyproterone Acetate and Drospirenone in the Treatment of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(2):321–328. https://doi.org/10.1007/s00404-014-3217-5.
32. Carmina E., Lobo R.A. Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Therapy for Hirsutism Is as Effective as High Dose Cyproterone Acetate but Results in a Longer Remission. *Hum Reprod*. 1997;12(4):663–666. https://doi.org/10.1093/humrep/12.4.663.
33. Gupta M.A., Gupta A.K. Depression and Suicidal Ideation in Dermatology Patients with Acne, Alopecia Areata, Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):846–850. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02511.x.
34. Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. Гирсутизм: патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология*. 2012;(4–1):87–90. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Girsutizm-patogenez-klinika-diagnostika-lechenie.html.
35. Белова И.С., Хащенко Е.П., Уварова Е.В. Современные аспекты роли инсулинорезистентности, системного воспаления и оксидативного стресса в патогенезе гиперандрогении и нарушений фолликулогенеза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2021;(5):55–63. https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.55-63.

References

1. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome – part 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291–1300. https://doi.org/10.4158/ep15748.dsc.
2. Besenek M., Gurlek B. Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome Affects Psychological Well-Being Of Adolescents. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(1):137–146. https://doi.org/10.1111/jog.14444.
3. Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, Prevalence, and Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6–15. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–47. https://doi.org/10.1093/humrep/deh098.
5. Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A., Manukhina E.I. *Gynecological Endocrinology. Clinical Lectures*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 304 p. (In Russ.) Available at: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2020/07/NF0017580.files_.pdf.
6. Ekbäck M.P., Lindberg M., Benzein E., Årestedt K. Health-Related Quality of Life, Depression and Anxiety Correlate with the Degree of Hirsutism. *Dermatology*. 2013;227(3):278–284. https://doi.org/10.1159/000355356.
7. Zangeneh F.Z., Jafarabadi M., Naghizadeh M.M., Abedinia N., Haghollahi F. Psychological Distress in Women with Polycystic Ovary Syndrome from Imam Khomeini Hospital, Tehran. *J Reprod Infertil*. 2012;13(2):111–115. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926533/.
8. Jones G.L., Hall J.M., Balen A.H., Ledger W.L. Health-Related Quality of Life Measurement in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review. *Hum Reprod Update*. 2008;14(1):15–25. https://doi.org/10.1093/humupd/dmm030.
9. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981–1030. https://doi.org/10.1210/er.2011-1034.
10. Kashanian M., Fazy Z., Pirak A. Evaluation of the Relationship between Gestational Diabetes and a History of Polycystic Ovarian Syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):289–292. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.12.022.
11. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38.e25. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
12. Escobar-Morreale H.F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A., Kelestimur F., Moghetti P. et al. Epidemiology, Diagnosis and Management of Hirsutism: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):146–170. https://doi.org/10.1093/humupd/dmr042.
13. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., Moran C., Lazenby J., Stephens K.C. et al. Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):453–462. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031122.
14. Ozdemir S., Ozdemir M., Görkemli H., Kiyici A., Bodur S. Specific Dermatologic Features of the Polycystic Ovary Syndrome and Its Association with Biochemical Markers of the Metabolic Syndrome and Hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(2):199–204. https://doi.org/10.3109/00016340903353284.
15. Orfanos C.E., Adler Y.D., Zouboulis C.C. The SAHA Syndrome. *Horm Res*. 2000;54(5–6):251–258. https://doi.org/10.1159/000053267.
16. Bhattacharya S.M., Jha A. Comparative Study of the Therapeutic Effects of Oral Contraceptive Pills Containing Desogestrel, Cyproterone Acetate, and Drospirenone in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*. 2012;98(4):1053–1059. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.035.
17. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined Oral Contraceptive Pills for Treatment of Acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD004425. https://doi.org/10.1002/14651858.cd004425.pub6.
18. Tikhomirov A.L., Gevorkyan M.A., Manukhina E.I., Prokhorova M.V. Hormonal Therapy in Women with Androgen-Dependent Dermatopathy. *Trudnyy patsiyent = Difficult Patient*. 2017;15(8–9):17–21. (In Russ.) Available at: https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2017/12/4.pdf.
19. Fugère P., Percival-Smith R.K., Lussier-Cacan S., Davignon J., Farquhar D. Cyproterone Acetate/Ethinyl Estradiol in the Treatment of Acne. A Comparative Dose-Response Study of the Estrogen Component. *Contraception*. 1990;42(2):225–234. https://doi.org/10.1016/0010-7824(90)90106-6.
20. Gevorkyan M.A., Manukhina E.I., Smirnova S.O. Treatment of Dermopathy in Patients with Polycystic Ovary Syndrome (Clinical Lecture). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(7):28–31. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-7-28-31.

21. Badawy A., Elnashar A. Treatment Options for Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Womens Health*. 2011;3:25–35. https://doi.org/10.2147/ijwh.s11304.
22. Bitzer J., Römer T., Lopes da Silva Filho A. The Use of Cyproterone Acetate/Ethinyl Estradiol in Hyperandrogenic Skin Symptoms – A Review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(3):172–182. https://doi.org/10.1080/13625187.2017.1317339.
23. Wu H., Ruan X., Jin J., Mueck A.O. Metabolic Profile of Diane-35 versus Diane-35 plus Metformin in Chinese PCOS Women under Standardized Life-Style Changes. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):548–551. https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1029447.
24. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Franks S., Gambineri A. et al. The Polycystic Ovary Syndrome: A Position Statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1–P29. https://doi.org/10.1530/eje-14-0253.
25. Hutchison S.K., Stepto N.K., Harrison C.L., Moran L.J., Strauss B.J., Teede H.J. Effects of Exercise on Insulin Resistance and Body Composition in Overweight and Obese Women with and without Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E48–E56. https://doi.org/10.1210/jc.2010-0828.
26. Kuznetsova E.M., Manukhin I.B., Gevorkian M.A., Manukhina E.I. The Analysis of Life Quality in Patients with Androgenic Dermopathy before and after Treatment. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2012;(2):33–37. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reprodukts ii/2012/2/031025-7217201228
27. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical Assessment of Body Hair Growth in Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440–1447. https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440.
28. Buzney E., Sheu J., Buzney C., Reynolds R.V. Polycystic Ovary Syndrome: A Review for Dermatologists: Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):859.e1–874.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.009.
29. Chung J.P., Yiu A.K., Chung T.K., Chan S.S. A Randomized Crossover Study of Medroxyprogesterone Acetate and Diane-35 in Adolescent Girls with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(3):166–171. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2013.09.011.
30. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – A Simple Practical Measure for Routine Clinical Use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–216. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
31. Kahraman K., Sükür Y.E., Atabekoğlu C.S., Ateş C., Taşkin S., Cetinkaya S.E. et al. Comparison of Two Oral Contraceptive Forms Containing Cyproterone Acetate and Drospirenone in the Treatment of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(2):321–328. https://doi.org/10.1007/s00404-014-3217-5.
32. Carmina E., Lobo R.A. Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Therapy for Hirsutism Is as Effective as High Dose Cyproterone Acetate but Results in a Longer Remission. *Hum Reprod*. 1997;12(4):663–666. https://doi.org/10.1093/humrep/12.4.663.
33. Gupta M.A., Gupta A.K. Depression and Suicidal Ideation in Dermatology Patients with Acne, Alopecia Areata, Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):846–850. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02511.x.
34. Grodnitskaya E.E., Kurtser M.A. Hirsutism: Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;(4–1):87–90. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Girsutizm-patogenez-klinika-diagnostika-lechenie.html.
35. Belova I.S., Khashchenko E.P., Uvarova E.V. Current Aspects of the Role of Insulin Resistance, Systemic Inflammation, and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Hyperandrogenism and Abnormal Folliculogenesis in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;(5):55–63. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.55-63.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Манухина Е.И.**
Написание текста – **Манухина Е.И., Геворкян М.А., Сафарян И.Р.**
Сбор материала – **Манухина Е.И., Геворкян М.А.**
Обработка материала – **Сафарян И.Р.**

Contribution of the authors:

Study concept and design – **Ekaterina I. Manukhina**
Text development – **Ekaterina I. Manukhina, Marianna A. Gevorkyan, Irma R. Safaryan**
Collection of material – **Ekaterina I. Manukhina, Marianna A. Gevorkyan**
Processing of material – **Irma R. Safaryan**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Манухина Екатерина Игоревна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; katemanu@mail.ru
Геворкян Марианна Арамовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; marianagevorkyan@mail.ru
Сафарян Ирма Романовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; safairma@yandex.ru

Information about the authors:

Ekaterina I. Manukhina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; katemanu@mail.ru
Marianna A. Gevorkyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; marianagevorkyan@mail.ru;
Irma R. Safaryan, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; safairma@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-102-111

Обзорная статья / Review article

Синдром поликистозных яичников: современные представления патогенеза, диагностики и лечения

З.С. Зайдиева[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-5270-2915, dr.zaydieva@mail.ru

А.Т. Уруймагова[2], https://orcid.org/0000-0001-5650-3377, ada.uruimagova@yandex.ru

[1] Родильный дом Городской клинической больницы №40; 129336, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6

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

Резюме

Обзорная статья посвящена одному из наиболее распространенных полигенных эндокринопатий женщин репродуктивного возраста – синдрому поликистозных яичников (СПКЯ). Рассмотрены современные критерии, использующиеся для правильной постановки диагноза по четырем фенотипам СПКЯ: классический (фенотип А) – биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, олиго-/ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ; ановуляторный (фенотип В) – олиго-/ ановуляция, биохимическая и/или клиническая гиперандрогения; овуляторный (фенотип С) – биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, поликистозная морфология яичников по УЗИ; неандрогенный (фенотип D) – олиго-/ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ.

В статье представлены основные теории патогенеза СПКЯ: периферическая, центральная, инсулиновая, генетическая, а также рассмотрены эпигенетические факторы.

СПКЯ – многофакторное заболевание, при котором гены отвечают за механизмы развития процесса, а средовые факторы через эпигенетику воздействуют на генетический материал.

Фенотипы СПКЯ играют немаловажную роль в клинической практике, поскольку позволяют индивидуализировать подход при подборе терапии в каждом конкретном случае с учетом патогенеза заболевания и прогнозировать его течение в дальнейшем. Рассмотрены основные варианты терапевтических подходов к лечению пациенток с СПКЯ с учетом мультифакторности заболевания, заинтересованности пациентки в беременности. В статье приводятся современные методы коррекции гиперандрогении, ановуляции, особое внимание уделяется необходимости прогестероновой терапии.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, микронизированный прогестерон, инозитол, фолиевая кислота, пиколинат хрома, галлат эпигаллокатехина, холекальциферол

Для цитирования: Зайдиева З.С., Уруймагова А.Т. Синдром поликистозных яичников: современные представления патогенеза, диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2021;(13):102–111. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-102-111.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polycystic ovarian syndrome: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment

Zulya S. Zaydiyeva[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-5270-2915, dr.zaydieva@mail.ru

Ada T. Uruymagova[2], https://orcid.org/0000-0001-5650-3377, ada.uruimagova@yandex.ru

[1] Birth Centre of City Clinical Hospital No. 40; 6, Taymyrskaya St., Moscow, 129336, Russia

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

Abstract

Review article is devoted to one of the most common polygenic endocrinopathies in women of reproductive age, polycystic ovarian syndrome (PCOS). We review the current criteria used to make a correct diagnosis based on four phenotypes of PCOS: Frank (phenotype A) – biochemical and/or clinical hyperandrogenism, oligo-/anovulation, polycystic ovarian morphology according to ultrasound; anovulatory (phenotype B) – oligo-/anovulation, biochemical and/or clinical hyperandrogenism; ovulatory (phenotype C) – biochemical and/or clinical hyperandrogenism, polycystic ovarian morphology according to ultrasound; non-androgenic (phenotype D) – oligo-/anovulation, polycystic ovarian morphology according to ultrasound.

This article presents the main theories of PCOS pathogenesis: peripheral, central, insulin, genetic, and also considers epigenetic factors. PCOS is a multifactorial disease in which genes are responsible for the mechanisms of the process, and environmental factors through epigenetics affect the genetic material.

PCOS phenotypes play an important role in clinical practice, as they allow an individualised approach to the selection of therapy in each case, taking into account the pathogenesis of the disease and predicting its course in the future.

The main therapeutic options for treating patients with PCOS, taking into account the multifactorial nature of the disease and the patient's interest in pregnancy, are reviewed. The article presents modern methods for the correction of hyperandrogenism and anovulation, with special emphasis on the need for progesterone therapy.

© Зайдиева З.С., Уруймагова А.Т., 2021

Keywords: polycystic ovarian syndrome, micronized progesterone, inositol, folic acid, chromium picolinate, epigallocatechin gallate, cholecalciferol

For citation: Zaydiyeva Z.S., Uruymagova A.T. Polycystic ovarian syndrome: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):102–111. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-102-111.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это распространенное полигенное эндокринное расстройство у женщин репродуктивного возраста, которое обусловлено как генетическими факторами, так и влиянием внешней среды [1]. Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению патогенеза, диагностики, клинических проявлений и терапии СПКЯ, в настоящее время перед учеными и клиницистами все еще стоит множество нерешенных вопросов. Основными признаками СПКЯ являются: клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, менструальная дисфункция с олиго-/ановуляцией, поликистозная морфология яичников [2].

В настоящее время для диагностики СПКЯ используются:

1) Критерии Национального института здоровья США (NIH) 1990 г., пересмотренные в 2012 г. Согласно этим критериям для диагностики СПКЯ необходимо обязательное наличие 2 из 2 критериев: биохимическая и/или клиническая гиперандрогения; олиго- и/или ановуляция и гирсутизм [3].

2) Критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме в 2003 г., предполагают обязательное наличие любых 2 из 3 признаков: биохимическая и/или клиническая гиперандрогения; олиго- и/или ановуляция; поликистозная трансформация яичников по УЗИ. В 2012 г. было принято решение о предпочтительном использовании данных критериев диагностики при исключении других источников гиперандрогении [4].

3) Международные рекомендации по диагностике и лечению СПКЯ, опубликованные в 2018 г., в которых предложено диагностировать СПКЯ у подростков только при сочетании гиперандрогенемии и олиго-/ановуляции, а УЗИ не рекомендовано для постановки диагноза в этой возрастной группе [5].

На основании Роттердамских критериев диагностики были выделены основные фенотипы СПКЯ: классический (фенотип А) – биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, олиго-/ановуляция – поликистозная морфология яичников по УЗИ; ановуляторный (фенотип В) – олиго-/ановуляция, биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, поликистозная морфология яичников по УЗИ; неандрогенный (фенотип D) – олиго-/ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ.

Распространенность СПКЯ зависит от используемых диагностических критериев и составляет от 6 до 15% в общей популяции [2]. Встречаемость пациенток с фенотипом А занимает лидирующее место в структуре СПКЯ и составляет 44–65%, в то время как фенотип В определяется у 8–33% пациенток. Таким образом, фенотипы СПКЯ играют немаловажную роль в клинической практике, поскольку позволяют индивидуализировать подход при подборе терапии в каждом конкретном случае и прогнозировать заболевание в дальнейшем.

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Периферическая теория. На сегодняшний день учеными рассматривается большое количество теорий патогенеза СПКЯ. Исторически более ранней является периферическая теория, заключающаяся в нарушении функции ферментного комплекса Р450. Известно, что яичниковый цитохром Р450с17а, кодируемый геном CYP17, – фермент, отвечающий за биосинтез андрогенов в яичниках. Он одновременно обладает активностью 17α-гидроксилазы и 17,20-лиазы. В тека-клетках прогестерон преобразуется в 17α-гидроксипрогестерон благодаря 17α-гидроксилазе, а 17α-гидроксипрогестерон уже превращается в андростендион за счет действия 17,20-лиазы [6]. Две трети случаев функциональной яичниковой гиперандрогении (ФЯГ) характеризуются гиперчувствительностью яичникового стероидогенеза к ЛГ, что проявляется в усилении активности яичникового цитохрома Р450с17а за счет его 17а-гидроксилазной и в меньшей мере за счет 17,20-лиазной активности, что может явиться причиной гиперпродукции андрогенов в яичниках [6].

Также нарушение функции ферментного комплекса может наблюдаться на уровне Р450 ароматазы. Ароматаза относится к комплексу Р450 и участвует в синтезе эстрона из андростендиона, эстрадиола из тестостерона [7]. Отмечено, что недостаточность ароматаз, как правило, наблюдается в фолликулах с замедленными темпами развития [8].

Центральная теория. Позже появилась теория, согласно которой триггером заболевания может служить избыточная секреция андрогенов надпочечниками

в период адренархе, в результате чего накапливается избыточная жировая ткань. Это приводит к увеличению периферической конверсии андрогенов в эстрогены. Повышается уровень эстрогенов, в частности эстрона, что, с одной стороны, приводит к увеличению выработки гипоталамусом гонадолиберина с повышением частоты и амплитуды импульсов секреции, а с другой стороны, способствует гиперсенсибилизации клеток гипофиза к ГнРГ. Повышается продукция ЛГ гипофизом, что способствует относительной недостаточности ФСГ. В результате гиперстимуляции ЛГ увеличивается синтез тека-клетками андрогенов, происходит их гиперплазия, но за счет относительной недостаточности ФСГ, который принимает участие в синтезе энзимов, ароматизирующих андрогены в эстрогены, развивается яичниковая гиперандрогения. Гиперандрогения нарушает нормальный рост фолликулов, что приводит к кистозной атрезии и еще большему дефициту ФСГ. Относительная недостаточность ФСГ усугубляется и за счет увеличения периферической конверсии андрогенов в эстроны, что замыкает «порочный круг» [6, 8].

Гиперсекреция ЛГ является ключевым звеном центральной теории патогенеза СПКЯ. Причины повышенной частоты и амплитуды секреции ЛГ могут быть многообразны: нарушение цирхорального ритма выделения ГнРГ и гонадотропинов, подавление дофаминергической регуляции ЛГ, сенсибилизация рецепторов к действию ГнРГ под влиянием эндогенных опиоидов [9].

Инсулиновая теория. В середине 80-х годов XX в. начали появляться данные, демонстрирующие сочетание гиперинсулинемии и гиперандрогении у пациенток с СПКЯ, на основании чего появилась инсулиновая теория. Согласно данной теории, повышенная концентрация инсулина, являясь следствием инсулинорезистентности, совместно с ИРФ-1 индуцируют действие ФСГ, что приводит к усиленной выработке ароматазы клетками гранулезы. Как следствие, повышается конверсия андрогенов в эстрадиол, что способствует увеличению количества рецепторов к ЛГ и еще больше стимулирует продукцию андрогенов. В результате накапливающихся андрогенов наблюдается атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток и гипоплазией гранулезных клеток. Развивается гиперандрогения с нарушением функции ароматизации андрогенов в эстрогены [8]. Кроме того, при гиперинсулинемии снижается синтез глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению содержания свободных фракций андрогенов; гиперинсулинемия приводит к активации 5-альфа-редуктазы, фермента, катализирующего необратимое превращение тестостерона в дигидротестостерон [10]. Несмотря на вышеизложенное, далеко не у всех пациенток с инсулинорезистентностью развивается СПКЯ [11]. Известно, что захват глюкозы клеткой происходит благодаря инсулину, который, связываясь с инсулиновым рецептором (иР) клетки, активирует целый механизм. Одним из звеньев этого механизма является аутофосфорилирование тирозина иР, что запускает работу самого рецептора и способствует фосфорилированию промежуточных звеньев инсулиновой внутриклеточной сигнальной системы. У пациенток с имеющейся инсулинорезистентностью развитие СПКЯ может объясняться нарушением аутофосфорилирования β-субъединиц иР, заключающимся в активации инсулин-независимого фосфорилирования остатков серина (PCOS-ser) β-субъединиц иР и инактивации инсулин-зависимого фосфорилирования остатков тирозина со снижением активности тирозинкиназы, которая отвечает за чувствительность иР к инсулину. Вышеописанное нарушение встречается у пациенток с сочетанием инсулинорезистентности и СПКЯ в отличие от других проявлений инсулинорезистентности без СПКЯ (сахарный диабет 2-го типа, метаболические нарушения, ожирение). Выявлены факторы-кандидаты, приводящие к нарушению фосфорилирования иР (снижению тирозинкиназной активности иР): ингибитор тирозинкиназы иР, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) [6]. В 1990 г. были выявлены случаи серинового фосфорилирования Р450с17α [12]. Возможно, существуют факторы, приводящие к одновременному фосфорилированию серина иР и серина Р450с17α, способствуя развитию инсулинорезистентности и СПКЯ.

Генетические механизмы. Особое значение в этиопатогенезе СПКЯ отводится генетической предрасположенности. Вероятно, инициация вышеуказанных механизмов, описываемых во всех теориях развития СПКЯ, происходит вследствие генетических и эпигенетических нарушений при наличии определенных средовых факторов.

Гены-кандидаты, приводящие к развитию СПКЯ, можно объединить в патогенетические группы:

1) гены, участвующие в синтезе стероидных гормонов яичников и надпочечников, которые принадлежат к суперсемейству цитохромов Р450:

- CYP11a. Ген CYP11a кодирует фермент 20,22-десмолаза, расщепляющий боковую цепь холестерина, необходимый для превращения холестерина в прегненолон. Данные, подтверждающие роль данного гена в развитии СПКЯ, противоречивы: одни исследования демонстрируют, что полиморфизм гена CYP11a является фактором, ассоциированным с развитием СПКЯ [13, 14], в то время как другие исследования опровергают эту гипотезу [15].
- Ген CYP17 кодирует ферменты 17α-гидроксилазы и 17,20-лиазы. Как отмечалось ранее, 17α-гидроксилаза отвечает за превращение прегненолона и прогестерона в 17-гидроксипрегненолон и 17-гидроксипрогестерон. В исследовании Carey et al. сообщалось о существовании полиморфизма в промоторной области гена, который приводит к развитию СПКЯ [16].
- Ген CYP19, кодирующий ароматазу Р450, необходимую для образования эстрогена, находится на 15-й хромосоме. Было выявлено, что более низкая активность ароматазы наблюдается у женщин с СПКЯ вне зависимости от значений индекса массы тела, что, возможно, связано с полиморфизмами гена [17].

2) гены, принимающие участие в действии гормонов:

- Ген андрогенового рецептора (Ар) расположен на Х-хромосоме в локусе Xq11.2–12. У женщин в каждой

клетке имеется не одна (как у мужчин), а 2 Х-хромосомы, причем одна из них инактивирована. В разных клетках даже одной ткани могут быть инактивированы разные Х-хромосомы, поэтому в разных клетках яичника могут быть включены разные варианты андрогеновых рецепторов [18]. Hickey et al. в 2002 г. были представлены данные, демонстрирующие, что классическая форма СПКЯ ассоциирована с «длинными» (больше 22 повторов) вариантами гена Ар. На сегодняшний день считается, что у женщин длинные формы гена Ар (более 22 повторов) являются дополнительным фактором риска классической (сопровождающейся повышенными цифрами тестостерона) формы СПКЯ. Короткие формы (менее 22 повторов) считаются дополнительным фактором риска развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности, но только в сочетании с другими факторами риска [19].

■ Ген ГСПГ расположен на хромосоме 17p13-p12 и отвечает за синтез ГСПГ, который контролирует уровень половых гормонов в организме путем связывания с андрогенами и эстрогенами [20]. Большая часть ГСПГ синтезируется в печени, что контролируется андрогенами и инсулином. Повышенный уровень инсулина при инсулинорезистентности обладает ингибирующим влиянием на синтез ГСПГ, в результате чего повышается уровень свободного тестостерона [21]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что полиморфизм в гене ГСПГ ассоциирован с развитием СПКЯ [22].

3) гены, отвечающие за синтез и регуляцию гормонов гипофиза:

■ ЛГ и ген ЛГ-рецептора. Действие ЛГ достигается при связывании гормона с его рецептором, расположенным на поверхности клетки. Ген ЛГ-рецептора расположен на участке хромосомы 2p21, его также называют LHCGR, поскольку с этим рецептором связывается как ЛГ, так и ХГЧ. Было продемонстрировано, что полиморфизмы rs4539842 22 (18insLeuGln, лейцин – глутамин), rs12470652 (Asn291Ser, аспарагин – серин) и rs2293275 (Ser312Asn) гена LHCGR приводят к повышенной активации рецептора [23]. Также имеются данные, доказывающие, что LHCGR ассоциирован с уровнем в сыворотке крови ГСПГ, в результате чего изменяется концентрация андрогенов и эстрогенов в сыворотке крови [24].

■ Ген АМГ. Ген, кодирующий АМГ, расположен на хромосоме 19p13.3, а ген рецептора АМГ 2-го типа локализован на хромосоме 12q13. Было показано, что у пациенток с полиморфизмами гена АМГ чаще встречался СПКЯ [25].

■ Ген рецептора ФСГ. Ген ФСГр располагается на хромосоме 2p21 и состоит из 10 экзонов. Выявлено, что полиморфизм rs2268361 ФСГр (Asn/Ser) приводит к более низкому уровню ФСГ и ассоциирован с развитием СПКЯ [26].

4) гены, отвечающие за синтез и действие инсулина:

■ Ген, кодирующий инсулин. Как отмечалось выше, инсулин принимает активное участие в синтезе андрогена тека-клетками. Ген располагается на 11-й хромосоме в участке 11p15.5 между геном тирозингидроксилазы и геном инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2) и состоит из тандемно повторяющихся единиц размером 14–15 пар нуклеотидов. Число этих повторов в составе VNTR может варьировать от 26 до 200. В зависимости от числа повторов аллели VNTR подразделяют на 3 класса. Аллели класса I содержат от 26 до 63 повторяющихся единиц, аллели класса II содержат от 64 до 140 VNTR, аллели класса III включают от 141 до 209 VNTR [27]. Носительство аллелей класса III обладает доминантным протективным эффектом в отношении аутоиммунных заболеваний, однако увеличивает риск гестационного [27] и инсулин-независимого сахарного диабета 2-го типа, а также синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). При аллелях гена INS с короткими VNTR-повторами, напротив, повышен риск аутоиммунных заболеваний (особенно сахарного диабета 1-го типа и целиакии), а также рака поджелудочной железы [28].

■ Белки субстрата инсулинового рецептора. Имеются данные, свидетельствующие о более высокой частоте встречаемости СПКЯ у женщин, имеющих полиморфизм Gly972Arg в IRS-1 [29].

5) гены, регулирующие массу тела:

■ Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением *(fat mass and obesity associated – FTO gene),* кодирует белок FTO, принимающий участие в энергетическом обмене. Ген расположен на "q"- плече хромосомы 16, в локусе 12.2. Имеются данные об ассоциации данного гена с ожирением, СД 2-го типа. Генетическим маркером гена является G(45 + 52261) А-участок ДНК в регуляторной области гена FTO, в которой происходит замена гуанина (G) на аденин (А). В зависимости от вида азотистого основания (гуанин либо аденин), находящегося в данной позиции гена FTO в каждой из гомологичных хромосом, выделяют генотипы G/G, G/A, A/A. Ген FTO экспрессируется в основном в клетках гипоталамуса и регулируется процессами, ответственными за чувства насыщения и голода. Данные исследований показывают, что при носительстве аллеля А чаще наблюдается повышение массы тела и окружности талии, чем при носительстве G-аллелей. Таким образом, риск развития ожирения у людей с генотипом A/A достоверно выше, чем у людей с генотипом G/G и G/A [30]. Также имеются данные, свидетельствующие, что полиморфизм rs9939609 данного гена был достоверно связан с развитием СПКЯ [31].

Было доказано, что и мужчины наследуют генетические факторы, приводящие к развитию СПКЯ у женщин, что позволяет предполагать наличие мужского эквивалента СПКЯ [32]. При этом отмечается повышение уровня дегидроэпиандростерона, АМГ, ЛГ, ФСГ [33], наблюдается более высокий ответ ЛГ и ФСГ на стимуляции ГнРГ, что свидетельствует о наличии аномального выброса гонадотропинов, вызванного ГнРГ [34]. Ряд авторов показали возникновение ранней (<35 лет) андрогенетической алопеции (АГА) [степень ≥ III, шкала Гамильтона – Норвуда] у мужчин – родственников женщин с СПКЯ [35]. Поэтому было предложено расценивать раннюю АГА как клинический признак мужского эквивалента СПКЯ.

По этой причине гормональный и метаболический паттерн оценивался у мужчин с ранним началом АГА независимо от родства с женщинами с СПКЯ в метаанализе, проведенном с участием 1 000 мужчин. Результаты показали повышение уровня ЛГ и ДГЭАС, снижение ГСПГ, тенденцию к снижению уровня ФСГ и тенденцию к повышению отношения ЛГ/ФСГ у пациентов с ранним развитием АГА по сравнению с контрольной группой [36]. В том же метаанализе было продемонстрировано значительное увеличение уровня инсулина и индекса HOMA, общего холестерина и холестерина ЛПНП, а также триглицеридов у пациентов по сравнению с контрольной группой уже в возрасте до 35 лет. Также существуют данные о негативных отдаленных метаболических последствиях и сердечно-сосудистых осложнениях у мужчин с ранней АГА [37, 38]. Было доказано, что у мужчин с ранним началом АГА чаще отмечались случаи нарушения функции предстательной железы: воспаление, гиперплазия, рак [39].

Эпигенетические факторы. Эпигенетические факторы приводят к изменению экспрессии генов, не затрагивая при этом последовательность ДНК, но имея способность передаваться по наследству. Имеются данные о вкладе эпигенетических механизмов в целый ряд заболеваний, таких как СПКЯ, СД 2-го типа, рак предстательной железы [40–42]. Исследования последних лет показали, что воздействие повышенного уровня андрогенов на плод внутриутробно предрасполагает к развитию СПКЯ у потомства в отдаленных сроках. Было продемонстрировано, что гиперандрогения приводит к эпигенетическим изменениям, а именно к метилированию CpG островка генов PPARG1, NCOR1 в гранулезных клетках, что приводило к дисфункции яичников [43].

Таким образом, СПКЯ – многофакторное заболевание, в котором гены отвечают за механизмы развития процесса, а средовые факторы через эпигенетику воздействуют на генетический материал.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Варианты терапевтических подходов многообразны ввиду мультифакторного характера развития заболевания, существования различных фенотипов с преобладанием того или иного симптома и зависят от заинтересованности пациентки в беременности.

К методам коррекции метаболических нарушений при СПКЯ относится терапевтическая модификация образа жизни, состоящая из физических нагрузок и диеты, снижающая инсулинорезистентность, нарушения менструальной функции [44]. Однако выявлено, что модификация образа жизни не влияет на гирсутизм при СПКЯ [45].

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) считаются первой линией терапии у пациенток, не планирующих беременность. КГК могут быть эффективны при нарушении менструальной функции, клинической/биохимической гиперандрогении (гиперандрогения, акне, гирсутизм). Действие препаратов объясняется снижением уровня ЛГ, в результате чего подавляется синтез андрогенов тека-клетками яичников; эстрогенный компонент повышает уровень ГСПГ, что способствует снижению концентрации свободного тестостерона [1]. Кроме того, некоторые прогестины, входящие в состав КГК, обладают антиандрогенными свойствами из-за их антагонистического действия на андрогеновые рецепторы и ингибирования активности 5α-редуктазы [32]. Однако существуют данные и о побочных эффектах КГК, таких как гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность [46].

Вопрос о назначении антиандрогенов можно рассматривать при гирсутизме и/или алопеции только после 6 мес. безуспешной терапии КГК ввиду гепатотоксичности препарата [47].

Метформин возможно рекомендовать пациенткам с СД 2-го типа или при отсутствии эффекта от модификации образа жизни при метаболических нарушениях, нарушении толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности [32].

При планировании беременности пациенткам с ановуляторным бесплодием при СПКЯ рекомендуется применение кломифена цитрата, летрозола [1]. Как известно, назначение прогестерона в качестве поддержки лютеиновой фазы в циклах индукции овуляции демонстрирует хорошие результаты, в т. ч. микронизированный прогестерон [48, 49]. Препараты прогестерона являются одними из самых популярных в акушерско-гинекологической практике. Доверие к ним со стороны врачей завоевано многолетним клиническим опытом и доказательствами, полученными в ходе научных исследований. Одним из самых известных и давно существующих на рынке является препарат микронизированного прогестерона, имеющего такое же строение молекулы действующего вещества, как эндогенный прогестерон – оригинальный препарат Утрожестан®. Он имеет удобную форму выпуска в виде желатиновых капсул, содержащих 100 или 200 мг микронизированного прогестерона, и два пути введения – пероральный и интравагинальный, что делает его востребованным в клинической практике, в т. ч. у пациенток с СПКЯ.

Существуют данные, что у пациенток с СПКЯ за счет неполноценности гранулезных клеток, даже при достижении овуляции, отмечается нарушение способности выработки прогестерона лютеиновыми клетками [50]. При недостаточности лютеиновой фазы препарат микронизированного прогестерона назначается как в виде монотерапии, так и в сочетании с индукторами овуляции [51]. При оценке влияния прогестерона на частоту возникновения беременности в циклах индукции овуляции кломифена цитратом и летрозолом было выявлено, что у пациенток, которым назначался микронизированный прогестерон интравагинально, были достигнуты лучшие исходы по сравнению с пациентками без назначения прогестерона, особенно при индукции овуляции летрозолом [52]. Также существуют данные о влиянии препаратов прогестерона на гормональные параметры, метаболические показатели (углеводный обмен, липидный профиль)

у пациенток с СПКЯ. Отмечено, что при назначении препаратов прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, микронизированного прогестерона перорально) уровень ЛГ, ЛПНП (только в случае медроксипрогестерона ацетата) снижался, повышалась чувствительность к инсулину, в то время как при назначении вагинальных форм микронизированного прогестерона гормональные и метаболические параметры не изменялись [53]. Данный факт еще раз указывает о необходимости индивидуального подбора доз и схем терапии гестагенами, что возможно при назначении Утрожестана, имеющего форму выпуска по 100 и 200 мг, а также пероральный и интравагинальный пути введения.

В последнее время появляется много исследований по применению микронутриентов, таких как инозитол (витамин B8), холекальциферол (витамин D3), фолиевая кислота (витамин B9), хрома пиколинат, галлат эпигаллокатехина (экстракт зеленого чая) и т. д., в комплексной терапии СПКЯ [54, 55]. Инозитол-зависимые белки принимают участие в работе репродуктивной системы, оказывают благотворное влияние на гормональную регуляцию функции яичников, метаболические процессы, снижают риск нарушений обмена веществ при СПКЯ [55]. Воздействие инозитола на такие проявления СПКЯ, как инсулинорезистентность, избыточная масса тела, гиперандрогения, ановуляция, повышенный уровень ЛГ, а также его антиоксидантное действие сделали его применение незаменимым для дополнительной терапии СПКЯ и подготовки при лечении бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [54, 55]. Регулярное употребление антиоксидантов, в т. ч. природных, таких как экстракт листьев зеленого чая (галлат эпигаллокатехина), способствует уменьшению угревой сыпи при инсулинорезистентности и андроген-зависимой дермопатии у пациенток с СПКЯ за счет блокирования 5α-редуктазы, оказывает антибактериальный и противовоспалительный эффекты [56]. Хром (пиколинат хрома) играет основополагающую роль в усвоении глюкозы и участвует в углеводном, белковом и липидном обменах, усиливая воздействие инсулина на ткани и ингибируя активность протеин-тирозин-фосфатазы-1в (ртр-1в) и других негативных регуляторов передачи сигнала инсулина [57]. Витамин D3 (холекальциферол) оказывает влияние на уровень глюкозы натощак и гликированного гемоглобина, чувствительность к инсулину, снижает уровень эндотелиального фактора роста и триглицеридов [24]. При приеме витамина D наблюдается тенденция к нормализации соотношения гонадотропных гормонов (ЛГ/ФСГ) и показателей глюкозотолерантного теста, индекса HOMA, что отражается на антропометрических показателях: уменьшается окружность талии и масса тела.

Дотация витамина D оказывает влияние на репродуктивную функцию женщин, способствует нормализации менструального цикла, овуляции, формированию доминантного фолликула. Адекватная обеспеченность витамином D женщин репродуктивного возраста повышает фертильность, а также значимо увеличивает количество положительных результатов при использовании ВРТ.

Холекальциферол способствует выработке прогестерона в яичниках, потенцируя его действие, повышает рецептивность эндометрия и способность к зачатию, в т. ч. и в программах ВРТ [58, 59]. Фолиевая кислота (витамин B9) играет важную роль в метаболизме аминокислот, синтезе белка и нуклеиновых кислот (прежде всего в продукции ДНК и РНК), репарации хромосом, она необходима для нормального деления клеток и роста тканей. Применение фолиевой кислоты профилактирует повышение гомоцистеина в плазме крови, развитие эндотелиальной дисфункции и повреждающее действие оксидативного стресса [10]. На сегодняшней день разработаны и внедряются в практику биологически активные добавки, содержащие состав микронутриентов, оказывающих комплексное положительное влияние на различные аспекты СПКЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия пациенток с СПКЯ должна быть строго индивидуализирована и подбираться с учетом клинической картины и планированием репродуктивной функции пациентки. При подборе методов лечения необходимо помнить не только о существующих проявлениях заболевания на момент обращения пациентки к врачу, но и о профилактике метаболических нарушений, роли прогестогенотерапии и дополнительном назначении микронутриентов.

Поступила / Received 01.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2021
Принята в печать / Accepted 23.09.2021

Список литературы

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А., Геворкян М.А., Григорян О.Р., Гринева Е.Р. *Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации*. М.; 2015. Режим доступа: https://zdrav.nso.ru/sites/zdrav.nso.ru/wodby_files/files/document/2016/01/documents/sindrom_polikistoznyh_yaichnikov_v_reproduktivnom_vozraste.pdf.
2. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28–38.e25. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
3. Zawadzki J., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P., Merriam G.R. (eds.). *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992, pp. 377–384.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–47. https://doi.org/10.1093/humrep/deh098.
5. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome.

Clinical Endocrinology, 2018;89(3):251–268. https://doi.org/10.1111/cen.13795.
6. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Дедов И.И. *Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение*. 3-е изд. М.: Видар-М; 2016. 62 с.
7. Merlotti D., Gennari L., Stolakis K., Nuti R. Aromatase activity and bone loss in men. *J Osteoporos*. 2011;2011:230671. https://doi.org/10.4061/2011/230671.
8. Калугина А.С., Бобров К.Ю. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;21(2):31–35. https://doi.org/10.17116/repro201521231-35.
9. Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016;3(3):116–129. http://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129.
10. Wotherspoon F., Laight D.W., Turner C., Meeking D.R., Allard S.E., Munday L.J. et al. The effect of oral folic acid upon plasma homocysteine, endothelial function and oxidative stress in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Int J Clin Pract*. 2008;62(4):569–574. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01658.x.
11. Corbett S., Morin-Papunen L. The Polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;373(1–2):39–50. https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.001.
12. Miller W.L. The molecular basis of premature adrenarche: an hypothesis. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(433):60–66. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb14405.x.
13. Diamanti-Kandarakis E., Bartzis M.I., Bergiele A.T., Tsianateli T.C., Kouli C.R. Microsatellite polymorphism (tttta)$_n$ at −528 base pairs of gene CYP11α influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(4):735–741. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00628-7.
14. Wang Y., Wu X., Cao Y., Yi L., Chen J. A microsatellite polymorphism (tttta)n in the promoter of the CYP11a gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(1):223–226. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.037.
15. Gaasenbeek M., Powell B.L, Sovio U., Haddad L., Gharani N., Bennett A. et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2408–2413. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031640.
16. Carey A.H., Waterworth D., Patel K., White D., Little J., Novelli P. et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet*. 1994;3(10):1873–1876. https://doi.org/10.1093/hmg/3.10.1873.
17. Bulun S.E., Takayama K., Suzuki T., Sasano H., Yilmaz B., Sebastian S. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. *Semin Reprod Med*. 2004;22(1):5–9. https://doi.org/10.1055/s-2004-823022.
18. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):103–111. https://doi.org/10.1038/ncpendmet0400.
19. Hickey T., Chandy A., Norman R.J. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):161–165. https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8137.
20. Hammond G.L. Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins. *Endocr Rev*. 1990;11(1):65–79. https://doi.org/10.1210/edrv-11-1-65.
21. Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W, Steingold N.A., Plymate S.R., Rittmaster S.R. et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):83–89. https://doi.org/10.1210/jcem-72-1-83.
22. Wickham E.P., Ewens K.G., Legro R.S., Dunaif A., Nestler J.E., Strauss J.F. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E719–E727. https://doi.org/10.1210/jc.2010-1842.
23. Simoni M., Tempfer C.B., Destenaves B., Fauser B.C. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):459–484. https://doi.org/10.1093/humupd/dmn024.
24. O'Brien T.J., Kalmin M.M., Harralson A.F., Clark A.M., Gindoff I., Simmens S.J. et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:71. https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-71.
25. Gorsic L.K., Kosova G., Werstein B., Sisk R., Legro R.S., Hayes M.G. et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2862–2872. https://doi.org/10.1210/jc.2017-00612.
26. Laven J.S.E. Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:23. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00023.
27. Khan M.J., Ullah A., Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249–260. https://doi.org/10.2147/TACG.S200341.
28. Krechler T., Jachymova M., Pavlikova M., Vecka M., Zeman M., Krska Z. et al. Polymorphism -23HPhI in the promoter of insulin gene and pancreatic cancer: a pilot study. *Neoplasma*. 2009;56(1):26–32. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152242/.
29. Dilek S., Ertunc D., Tok E.C., Erdal E.M., Aktas A. Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(2):407–412. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.133.
30. Rampersaud E., Mitchell B.D., Pollin T.I., Fu M., Shen H., O'Connell J.R. et al. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Arch Intern Med*. 2008;168(16):1791–1797. https://doi.org/10.1001/archinte.168.16.1791.
31. Rizwan S., Ghazanvi S., Rasheed N., Mi U. Association of FTO common RS9939609 polymorphism with obesity and association of FTO common RS9939609 polymorphism with obesity and polycystic ovarian syndrome in Pakistani women. *J Med Res Biol Stud*. 2018;1(1). Available at: http://article.scholarena.com/Association-of-FTO-Common-RS9939609-Polymorphism-with-Obesity-and-Polycystic-Ovarian-Syndrome-in-Pakistani-Women.pdf.
32. Aversa A., La Vignera S., Rago R., Gambineri A., Nappi R.E., Calogero A.E., Ferlin A. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:516. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516.
33. Lenarcik A., Bidzińska-Speichert B., Tworowska-Bardzińska U., Krępuła K. Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol*. 2011;62(2):129–133. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21528474.
34. Torchen L.C., Kumar A., Kalra B., Savjani G., Sisk R., Legro R.S., Dunaif A. Increased antimullarian hormone levels and other reproductive endocrine changes in adult male relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):50–55. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.029.
35. Dusková M., Cermáková I., Hill M., Vanková M., Sámalíková P., Stárka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome?. *Physiol Res*. 2004;53(3):287–294. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15209536.
36. Cannarella R., La Vignera S., Condorelli R.A., Calogero A.E. Glycolipid and hormonal profiles in young men with early-onset androgenetic alopecia: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:7801. https://doi.org/10.1038/s41598-017-08528-3.
37. Trieu N., Eslick G.D. Alopecia and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):687–695. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.079.
38. Su L.H., Chen L.S., Lin S.C., Chen H.H. Association of androgenetic alopecia with mortality from diabetes mellitus and heart disease. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):601–606. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.130.
39. Lesko S.M., Rosenberg L., Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA*. 1993;269(8):998–1003. https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500080046030.
40. Martin-Gronert M.S., Ozanne S.E. Programming of appetite and type 2 diabetes. *Early Hum Dev*. 2005;81(12):981–988. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.10.006.
41. Xu N., Azziz R., Goodarzi M.O. Epigenetics in polycystic ovary syndrome: a pilot study of global DNA methylation. *Fertil Steril*. 2010;94(2):781–783.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.020.
42. Ho S.M., Tang W.Y., Belmonte De Frausto J., Prins G.S. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res*. 2006;66(11):5624–5632. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0516.
43. Qu F., Wang F.F., Yin R., Ding G.L., El-Prince M., Gao Q. et al. A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(8):911–923. https://doi.org/10.1007/s00109-012-0881-4.
44. Crave J.C., Fimbel S., Lejeune H., Cugnardey N., Déchaud H., Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(7):2057–2062. https://doi.org/10.1210/jcem.80.7.7608255.
45. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R., Welt C.K. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565–4592. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350.

46. Rimm E.B., Manson J.E., Stampfer M.J, Colditz G. A., Willett W. C., Rosner B. et al. Oral contraceptive use and the risk of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia*. 1992;35:967–972. https://doi.org/10.1007/BF00401427.
47. Gao Y.F., Zhang M.N., Wang T.X., Wu T.C., Ai R.D., Zhang Z.S. Hypoglycemic effect of D-chiro-inositol in type 2 diabetes mellitus rats through the PI3K/Akt signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;433:26–34. https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.05.013.
48. Hubayter Z.R., Muasher S.J. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril*. 2008;89(4):749–758. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.095.
49. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Papanikolaou E., Donoso P., Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2007;13(6):581–590. https://doi.org/10.1093/humupd/dmm021.
50. Doldi N., Gessi A., Destefani A., Calzi F., Ferrari A. Polycystic ovary syndrome: anomalies in progesterone production. *Hum Reprod*. 1998;13(2):290–293. https://doi.org/10.1093/humrep/13.2.290.
51. Cook C.L., Schroeder J.A., Yussman M.A., Sanfilippo J.S. Induction of luteal phase defect with clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;149(6):613–616. https://doi.org/10.1016/0002-9378(84)90244-8.
52. Montville C.P., Khabbaz M., Aubuchon M., Williams D.B., Thomas M.A. Luteal support with intravaginal progesterone increases clinical pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome using letrozole for ovulation induction. *Fertil Steril*. 2010;94(2):678–683. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.088.
53. Bagis T., Gokcel A., Zeyneloglu H.B., Tarim E., Kilicdag E.B., Haydardedeoglu B. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4536–4540. https://doi.org/10.1210/jc.2002-020294.
54. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования миоинозитолов у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах предгравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(5):12–23. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perspektivy_ispolzovaniya_mioinozitola_u_zhenshchin_s_polikistozom_yaichnikov_i_insulinorezistentnos.html.
55. Вартанян Э.В., Цатурова К.А., Девятова Е.А., Михайлюкова А.С., Левин В.А., Петухова Н.Л. и др. Резервы улучшения качества ооцитов при синдроме поликистозных яичников. *Проблемы репродукции*. 2017;23(3):50–54. https://doi.org/10.17116/repro201723350-54.
56. Lu P.H., Hsu C.H. Does supplementation with green tea extract improve acne in post-adolescent women? A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2016;25:159–163. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.03.004.
57. Ashoush S., Abou-Gamrah A., Bayoumy H., Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(3):279–285. https://doi.org/10.1111/jog.12907.
58. Monastra G., De Grazia S., De Luca L., Vittorio S., Unfer V. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(8):2502–2512. https://doi.org/10.26355/eurrev_201804_14845.
59. Kim C.H. A functional relay from progesterone to vitamin D in the immune system. *DNA Cell Biol*. 2015;34(6):379–382. https://doi.org/10.1089/dna.2015.2857.

References

1. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Gasparyan S.A., Gevorkyan M.A., Grigoryan O.R., Grineva E.R. *Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment): clinical guidelines*. Moscow; 2015. (In Russ.) Available at: https://zdrav.nso.ru/sites/zdrav.nso.ru/wodby_files/files/document/2016/01/documents/sindrom_polikistoznyh_yaichnikov_v_reproduktivnom_vozraste.pdf.
2. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38.e25. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
3. Zawadzki J., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P., Merriam G.R. (eds.). *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992, pp. 377–384.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–47. https://doi.org/10.1093/humrep/deh098.
5. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 2018;89(3):251–268. https://doi.org/10.1111/cen.13795.
6. Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Dedov I.I. *Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment*. 3th ed. Moscow: Vidar-M; 2016. 62 p. (In Russ.)
7. Merlotti D., Gennari L., Stolakis K., Nuti R. Aromatase activity and bone loss in men. *J Osteoporos*. 2011;2011:230671. https://doi.org/10.4061/2011/230671.
8. Kalugina A.S., Bobrov K.Yu. Polycyctic ovary syndrome: modern view and it's role in infertility (a review). *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(2):31–35. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/repro201521231-35.
9. Sosnova E.A. Polycystic ovary syndrome. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2016;3(3):116–129. (In Russ.) http://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129.
10. Wotherspoon F., Laight D.W., Turner C., Meeking D.R., Allard S.E., Munday L.J. et al. The effect of oral folic acid upon plasma homocysteine, endothelial function and oxidative stress in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Int J Clin Pract*. 2008;62(4):569–574. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01658.x.
11. Corbett S., Morin-Papunen L. The Polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;373(1–2):39–50. https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.001.
12. Miller W.L. The molecular basis of premature adrenarche: an hypothesis. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(433):60–66. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb14405.x.
13. Diamanti-Kandarakis E., Bartzis M.I., Bergiele A.T., Tsianateli T.C., Kouli C.R. Microsatellite polymorphism $(tttta)_n$ at −528 base pairs of gene CYP11α influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(4):735–741. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00628-7.
14. Wang Y., Wu X., Cao Y., Yi L., Chen J. A microsatellite polymorphism (tttta)n in the promoter of the CYP11a gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(1):223–226. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.037.
15. Gaasenbeek M., Powell B.L, Sovio U., Haddad L., Gharani N., Bennett A. et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2408–2413. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031640.
16. Carey A.H., Waterworth D., Patel K., White D., Little J., Novelli P. et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet*. 1994;3(10):1873–1876. https://doi.org/10.1093/hmg/3.10.1873.
17. Bulun S.E., Takayama K., Suzuki T., Sasano H., Yilmaz B., Sebastian S. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. *Semin Reprod Med*. 2004;22(1):5–9. https://doi.org/10.1055/s-2004-823022.
18. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):103–111. https://doi.org/10.1038/ncpendmet0400.
19. Hickey T., Chandy A., Norman R.J. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):161–165. https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8137.
20. Hammond G.L. Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins. *Endocr Rev*. 1990;11(1):65–79. https://doi.org/10.1210/edrv-11-1-65.
21. Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W, Steingold N.A., Plymate S.R., Rittmaster S.R. et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):83–89. https://doi.org/10.1210/jcem-72-1-83.
22. Wickham E.P., Ewens K.G., Legro R.S., Dunaif A., Nestler J.E., Strauss J.F. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E719–E727. https://doi.org/10.1210/jc.2010-1842.
23. Simoni M., Tempfer C.B., Destenaves B., Fauser B.C. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary

syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):459–484. https://doi.org/10.1093/humupd/dmn024.
24. O'Brien TJ., Kalmin M.M., Harralson A.F., Clark A.M., Gindoff I., Simmens S.J. et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:71. https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-71.
25. Gorsic L.K., Kosova G., Werstein B., Sisk R., Legro R.S., Hayes M.G. et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2862–2872. https://doi.org/10.1210/jc.2017-00612.
26. Laven J.S.E. Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:23. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00023.
27. Khan M.J., Ullah A., Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249–260. https://doi.org/10.2147/TACG.S200341.
28. Krechler T., Jachymova M., Pavlikova M., Vecka M., Zeman M., Krska Z. et al. Polymorphism -23HPhI in the promoter of insulin gene and pancreatic cancer: a pilot study. *Neoplasma*. 2009;56(1):26–32. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152242/.
29. Dilek S., Ertunc D., Tok E.C., Erdal E.M., Aktas A. Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(2):407–412. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.133.
30. Rampersaud E., Mitchell B.D., Pollin T.I., Fu M., Shen H., O'Connell J.R. et al. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Arch Intern Med*. 2008;168(16):1791–1797. https://doi.org/10.1001/archinte.168.16.1791.
31. Rizwan S., Ghazanvi S., Rasheed N., Mi U. Association of FTO common RS9939609 polymorphism with obesity and association of FTO common RS9939609 polymorphism with obesity and polycystic ovarian syndrome in Pakistani women. *J Med Res Biol Stud*. 2018;1(1). Available at: http://article.scholarena.com/Association-of-FTO-Common-RS9939609-Polymorphism-with-Obesity-and-Polycystic-Ovarian-Syndrome-in-Pakistani-Women.pdf.
32. Aversa A., La Vignera S., Rago R., Gambineri A., Nappi R.E., Calogero A.E., Ferlin A. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:516. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516.
33. Lenarcik A., Bidzińska-Speichert B., Tworowska-Bardzińska U., Krępuła K. Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol*. 2011;62(2):129–133. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21528474.
34. Torchen L.C., Kumar A., Kalra B., Savjani G., Sisk R., Legro R.S., Dunaif A. Increased antimullarian hormone levels and other reproductive endocrine changes in adult male relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):50–55. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.029.
35. Dusková M., Cermáková I., Hill M., Vanková M., Sámalíková P., Stárka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome?. *Physiol Res*. 2004;53(3):287–294. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15209536.
36. Cannarella R., La Vignera S., Condorelli R.A., Calogero A.E. Glycolipid and hormonal profiles in young men with early-onset androgenetic alopecia: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:7801. https://doi.org/10.1038/s41598-017-08528-3.
37. Trieu N., Eslick G.D. Alopecia and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):687–695. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.079.
38. Su L.H., Chen L.S., Lin S.C., Chen H.H. Association of androgenetic alopecia with mortality from diabetes mellitus and heart disease. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):601–606. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.130.
39. Lesko S.M., Rosenberg L., Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA*. 1993;269(8):998–1003. https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500080046030.
40. Martin-Gronert M.S., Ozanne S.E. Programming of appetite and type 2 diabetes. *Early Hum Dev*. 2005;81(12):981–988. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.10.006.
41. Xu N., Azziz R., Goodarzi M.O. Epigenetics in polycystic ovary syndrome: a pilot study of global DNA methylation. *Fertil Steril*. 2010;94(2):781–783.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.020.
42. Ho S.M., Tang W.Y., Belmonte De Frausto J., Prins G.S. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res*. 2006;66(11):5624–5632. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0516.
43. Qu F., Wang F.F., Yin R., Ding G.L., El-Prince M., Gao Q. et al. A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(8):911–923. https://doi.org/10.1007/s00109-012-0881-4.
44. Crave J.C., Fimbel S., Lejeune H., Cugnardey N., Déchaud H., Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(7):2057–2062. https://doi.org/10.1210/jcem.80.7.7608255.
45. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R., Welt C.K. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565–4592. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350.
46. Rimm E.B., Manson J.E., Stampfer M.J, Colditz G. A., Willett W. C., Rosner B. et al. Oral contraceptive use and the risk of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia*. 1992;35:967–972. https://doi.org/10.1007/BF00401427.
47. Gao Y.F., Zhang M.N., Wang T.X., Wu T.C., Ai R.D., Zhang Z.S. Hypoglycemic effect of D-chiro-inositol in type 2 diabetes mellitus rats through the PI3K/Akt signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;433:26–34. https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.05.013.
48. Hubayter Z.R., Muasher S.J. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril*. 2008;89(4):749–758. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.095.
49. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Papanikolaou E., Donoso P., Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2007;13(6):581–590. https://doi.org/10.1093/humupd/dmm021.
50. Doldi N., Gessi A., Destefani A., Calzi F., Ferrari A. Polycystic ovary syndrome: anomalies in progesterone production. *Hum Reprod*. 1998;13(2):290–293. https://doi.org/10.1093/humrep/13.2.290.
51. Cook C.L., Schroeder J.A., Yussman M.A., Sanfilippo J.S. Induction of luteal phase defect with clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;149(6):613–616. https://doi.org/10.1016/0002-9378(84)90244-8.
52. Montville C.P., Khabbaz M., Aubuchon M., Williams D.B., Thomas M.A. Luteal support with intravaginal progesterone increases clinical pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome using letrozole for ovulation induction. *Fertil Steril*. 2010;94(2):678–683. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.088.
53. Bagis T., Gokcel A., Zeyneloglu H.B., Tarim E., Kilicdag E.B., Haydardedeoglu B. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4536–4540. https://doi.org/10.1210/jc.2002-020294.
54. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A. Perspectives of using myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance as a part of pregravid preparation for in vitro fertilization. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2013;(5):12–23. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perspektivy_ispolzovaniya_mioinozitola_u_zhenshchin_s_polikistozom_yaichnikov_i_insulinorezistentnos.html.
55. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Devyatova E.A., Mikhaylyukova A.S., Levin V.A., Petuhova N.L. et al. The reserves for improvement of quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(3):50–54. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/repro201723350-54.
56. Lu P.H., Hsu C.H. Does supplementation with green tea extract improve acne in post-adolescent women? A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2016;25:159–163. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.03.004.
57. Ashoush S., Abou-Gamrah A., Bayoumy H., Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(3):279–285. https://doi.org/10.1111/jog.12907.
58. Monastra G., De Grazia S., De Luca L., Vittorio S., Unfer V. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(8):2502–2512. https://doi.org/10.26355/eurrev_201804_14845.
59. Kim C.H. A functional relay from progesterone to vitamin D in the immune system. *DNA Cell Biol*. 2015;34(6):379–382. https://doi.org/10.1089/dna.2015.2857.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Зайдиева З.С., Уруймагова А.Т.**
Написание текста – **Уруймагова А.Т., Зайдиева З.С.**
Обзор литературы – **Уруймагова А.Т., Зайдиева З.С.**
Перевод на английский язык – **Уруймагова А.Т.**
Редактура – **Зайдиева З.С.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Zulya S. Zaydiyeva, Ada T. Uruymagova**
Text development – **Ada T. Uruymagova, Zulya S. Zaydiyeva**
Literature review – **Ada T. Uruymagova, Zulya S. Zaydiyeva**
Translation into English – **Ada T. Uruymagova**
Editing – **Zulya S. Zaydiyeva**

Информация об авторах:

Зайдиева Зуля Семеновна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим отделением, Родильный дом Городской клинической больницы №40; 129336, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6; dr.zaydieva@mail.ru
Уруймагова Ада Тимуровна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ada.uruimagova@yandex.ru

Information about the authors:

Zulya S. Zaydiyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of Consultative and Diagnostic Department, Birth Centre of City Clinical Hospital No. 40; 6, Taymyrskaya St., Moscow, 129336, Russia; dr.zaydieva@mail.ru
Ada T. Uruymagova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ada.uruimagova@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-112-120

Обзорная статья / Review article

Об эффективных и безопасных дозировках витамина D3: мегаанализ клинически результативных исследований как основа доказательности

И.Ю. Торшин[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998, tiy135@ccas.ru

О.А. Громова[1], https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, unesco.gromova@gmail.com

Н.К. Тетруашвили[2], https://orcid.org/0000-0002-9201-2281, tetrauly@mail.ru

[1] Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

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

Резюме

Негативные последствия гиповитаминоза D3 и наличие недостаточности витамина D3 у 80% россиян делают преодоление недостаточной обеспеченности витамином D3 задачей государственной важности. Реальные возможности витамина D3 в помощи пациентам с нарушениями углеводного и жирового обмена, с повышенным уровнем неспецифического воспаления, туберкулезом, для женщин с высоким риском осложнений и потерь беременности были показаны в сотнях результативных клинических исследований. Дотации витамина D3 (холекальциферола) принципиально необходимы для профилактики и терапии широкого круга костных и внекостных заболеваний. Одним из важнейших аспектов клинических применений холекальциферола являются дозировка и режим приема. В настоящей работе представлены результаты мегаанализа 3 965 клинических исследований холекальциферола с точки зрения результативности различных дозировок для достижения значимых клинических исходов. Показано, что дозы 2 000 и 4 000 МЕ/сут соответствуют пиковым значениям индекса результативности вне зависимости от исследуемых диагнозов (мегаанализ 420 рандомизированных исследований). В терапии рахита, гестационного диабета, нарушений обмена кальция, нарушений плотности и структуры костей, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани положительный эффект терапии может быть достигнут при использовании доз порядка 50 000 МЕ/нед (мегаанализ 196 исследований). Показано, что прием холекальциферола в дозах 100 000–1 000 000 МЕ, предназначенных для однократного приема 1 раз в месяц, встречаются практически всегда только среди исследований с отсутствием клинического эффекта (мегаанализ 368 исследований).

Ключевые слова: экспертный анализ данных, интеллектуальный анализ данных, мегаанализ рандомизированных исследований, дозировки витамина D, мицеллированная форма

Благодарности: работа выполнена по гранту РФФИ № 19-07-00356.

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К. Об эффективных и безопасных дозировках витамина D3: мегаанализ клинически результативных исследований как основа доказательности. *Медицинский совет*. 2021;(13):112–120. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-112-120.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Concerning effective and safe dosages of vitamin D3: mega-analysis of clinically effective studies as a basis for actual evidence

Ivan Yu. Torshin[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-2659-7998, tiy135@ccas.ru

Olga A. Gromova[1], https://orcid.org/0000-0002-7663-710X, unesco.gromova@gmail.com

Nana K. Tetruashvili[2], https://orcid.org/0000-0002-9201-2281, tetrauly@mail.ru

[1] Informatics and Management Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

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

Abstract

The negative effects of hypovitaminosis D3 and vitamin D3 deficiency in 80% of Russians make eliminating vitamin D deficiency an issue of state concern. Hundreds of effective clinical studies showed realistic opportunities of vitamin D3 to help patients with disorders of carbohydrate and lipid metabolism, high levels of nonspecific inflammation, tuberculosis, and women with a higher risk of complications and pregnancy losses. Vitamin D3 supplements are essential for the prevention and treatment of a wide range of "bone" and "extraosseous" diseases. One of the most important aspects of the clinical uses of vitamin D3 is the dosage and dosage regimen of the vitamin. This paper presents the results of a "mega-analysis" of 3965 clinical studies of vitamin D3 in terms of

© Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., 2021

the effectiveness of different dosages in achieving different clinical outcomes. It was shown that dosages of 2000 IU/day and 4000 IU/day correspond to the peak values of the effectiveness index, regardless of the diagnoses studied (mega-analysis of 420 randomized trials). Some effectiveness in the treatment of rickets, gestational diabetes, calcium metabolism disorders, disorders of bone density and structure, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue can be achieved using weekly dosages of 50,000 IU/week (mega-analysis of 196 studies). It has been shown that dosages of 100,000-1,000,000 IU, intended for a single dose once a month, are almost always found only among studies with a negative result (mega-analysis of 368 studies).

Keywords: expert data analysis, data mining, mega-analysis of randomized trials, vitamin D dosage, micellar form

Acknowledgements: the work was carried out under the RFBR grant No. 19-07-00356.

For citation: Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K. Concerning effective and safe dosages of vitamin D3: mega-analysis of clinically effective studies as a basis for actual evidence. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):112–120. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-112-120.

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

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D3 – один из самых исследуемых в настоящее время микронутриентов. Например, при поиске в базе данных PubMed на ноябрь 2018 г. было найдено 78 703 публикации в рецензируемых журналах (запрос «VITAMIN D OR CHOLECALCIFEROL OR VITD»). Из этого числа в 8 010 публикациях обсуждаются результаты клинических испытаний препаратов витамина D, а в 3 965 из 8 010 публикаций рассматриваются вопросы дозировки. В сотнях рандомизированных исследований была показана высокая результативность дотаций холекальциферола для профилактики и терапии широкого круга заболеваний, в т. ч. опухолевых, сердечно-сосудистых, диабета, ожирения, бесплодия, туберкулеза, остеоартроза, депрессивных расстройств и др. [1].

При попытке экспертного анализа массива публикаций (т. е. вручную) эксперт неизбежно сталкивается с очевидной проблемой – присутствием в данном массиве многочисленных подделок под доказательность. После прочтения нескольких сотен текстов исследований становится очевидным, что более 40% текстов носят ярко выраженный негативный характер: в них не представлено *вообще никаких* положительных эффектов от использования витамина D3 по отношению к тому или иному заболеванию. Что особенно интересно, тексты этих негативных или безрезультатных публикаций отличаются особым стилем изложения, преобладанием определенной лексики и грамматических конструкций. Поясним вышесказанное. *Результативным исследованием* мы называем публикацию, в которой представлен тот или иной *клинически значимый* результат от использования витамина D3 (например, эффективность в терапии рахита, повышении минеральной плотности кости, снижение глюкозотолерантности, заболеваемости инфекционными заболеваниями и др.). При этом *только* повышение уровней 25(OH)D3 в крови, не сопровождающееся какой-либо иной положительной клинической динамикой, мы не считаем клинически важным результатом исследования. *Негативным* или *безрезультатным* исследованием мы называем такую публикацию, в которой не представлено *никаких* положительных результатов от клинического использования витамина D.

Выделение результативных исследований методами машинного обучения позволяет рассмотреть вопрос об эффективности тех или иных дозировок витамина D3 на принципиально новом научном уровне, который мы назвали «*мегаанализ рандомизированных исследований*». Данная процедура анализа включает 6 этапов:

I. Разметка экспертами результативных и безрезультатных исследований (в соответствии с приведенными выше критериями) в изучаемой выборке текстов научных публикаций.

II. Разработка, кросс-валидация и апробация алгоритмов, основанных на современных методах машинного обучения, позволяющих отличать результативные исследования от безрезультатных с максимально возможной специфичностью и селективностью.

III. Применение разработанных алгоритмов для разделения всей выборки текстов на результативные и безрезультатные с балльной оценкой результативности и безрезультатности каждого исследования.

IV. Ранжировка исследований по баллу результативности: от наиболее результативных к наименее результативным.

V. Автоматическая рубрикация ранжированных публикаций по диагнозам МКБ-10 и (или) по заданным ключевым словам.

VI. Проведение интересующих эксперта анализов.

Очевидно, что ранжировка исследований по баллу результативности позволяет отличать компетентные (результативные) и некомпетентные (безрезультатные) исследования (так называемые пустышки). В настоящей статье **основной целью** являлось исследование взаимосвязи между ранжировкой исследований по баллу результативности и значениями дозировок витамина D3, используемых в рассматриваемых исследованиях. Для этого описанная выше методология *мегаанализа* была применена к исследованию вопроса о клинической эффективности различных дозировок витамина D3 (в форме холекальциферола). Были выделены массивы результативных и безрезультатных публикаций, проведена их автоматическая рубрикация по диагнозам МКБ-10 и изучен вопрос об ассоциации различных дозировок витамина D3 с показателями результативности исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наиболее сложным этапом мегаанализа является этап II – разработка алгоритмов, позволяющих отличать результативные исследования от безрезультатных с макси-

мально возможной специфичностью и селективностью. Поэтому анализ массива из 3 965 публикаций по дозозависимым эффектам витамина D3 был проведен с использованием современных методов компьютерного обучения, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к решению задач искусственного интеллекта [2–4].

Системы машинного обучения оперируют с множествами *прецедентов*, представляющих собой материал для обучения алгоритма. Отдельный прецедент (в нашем случае абстракт научной публикации и (или) полный текст статьи) состоит из признакового описания (т. е. слов и словосочетаний текста) и информации о принадлежности этого объекта к определенному классу объектов (допустим, класс K_1 – результативные исследования и класс K_2 – безрезультатные исследования). *Классы* принадлежности объектов, естественно, задаются экспертом-медиком.

Был проведен анализ массива публикаций, найденных в PubMed по запросу «(VITAMIN D OR CHOLECALCIFEROL OR VITD) AND (RANDOMIZED OR CONTROLLED) AND (IU OR MICROG OR MICROGRAMS OR «MG/day» OR DAILY OR WEEKLY OR WEEK OR MONTHLY OR MONTH)». Посредством экспертного анализа вручную в данном массиве публикаций были выделены и изучены тексты 160 результативных исследований, которые сформировали класс K_1 (тексты по теме) и также тексты 100 безрезультатных исследований, сформировавших класс K_2 (контроль).

Для оценки ассоциаций ключевых слов с делением текстов публикаций по этим двум классам были применены современные комбинаторные, топологические и метрические методы анализа разрешимости [5–7]. Под разрешимостью задач понимается непротиворечивость множеств прецедентов (т. е. существования решения у задачи). В случае задачи поиска результативных исследований условие разрешимости этой задачи записывается следующим образом:

$$\forall_{Pr}(A^1,K^1),(A^2,K^2)\left(\forall_{\alpha=1}^{|P|} p_\alpha : p_\alpha(A^1)=p_\alpha(A^2)\right)\Rightarrow K^1=K^2, \quad (1)$$

где *Pr* – множество всех текстовых прецедентов, а (A^1,K^1), (A^2,K^2) – произвольные прецеденты. В прецеденте (A,K) *A* обозначает полное признаковое описание (т. е. набор всех слов во всех текстах из *Pr*) текстового прецедента (т. е. абстракт, полный текст статьи и т. д.), *K* – класс, к которому принадлежит прецедент (K^1 или K^2), *P* – множество всех значений признаков (ключевых слов, терминов), найденных в прецедентах из *Pr*, $p_k(A)$ – значение α-го бинарного признака из *P* в прецеденте (A,K) ($p_\alpha(A)$ = 1, признак содержится в прецеденте *A*, 0 – в противном случае). С учетом информативности признаков условие (1) записывается как критерий разрешимости на множестве значений признаков, линейно упорядоченном по возрастающим порядковым номерам (α) в соответствии со значением оценки функционала информативности $D_{инф}$ (α):

$$\forall_{Pr}(i,j,i\neq j): A^i\in K_1, A^j\in K_0 \Rightarrow \exists_p p_\alpha,\alpha\to\min : p_\alpha(A^i)>p_\alpha(A^j), \quad (2)$$

В качестве $D_{инф}$ был применен один из *D-функционалов* [8–10], отвечающий следующим качественным представлениям эксперта об информативности терминов: (а) наиболее интересны термины, встречающиеся часто в выборке K^1 (например, десятки раз) и достаточно редко (единицы) – в выборке K^2; (б) термины, встречающиеся очень часто (сотни и тысячи раз), должны учитываться только по мере необходимости для выполнения условия разрешимости (2); (в) термины, встречающиеся редко (единицы), в выборке K^1 характеризуются наименьшей информативностью; (г) наибольший интерес представляют термины, наиболее релевантные по смыслу (например, «адъювантная терапия»).

Значения $D_{инф}$ для различных ключевых слов вычислялись следующим образом. Пусть α-й термин встречается в n_1^α абстрактах выборки K^1, и в n_2^α абстрактах выборки K^2, размеры выборок K^1 и K^2 – N_1 и N_2 абстрактов соответственно, а частоты встречаемости термина – $\nu_1^\alpha = n_1^\alpha/(N_1+N_2)$ и $\nu_2^\alpha = n_2^\alpha/(N_1+N_2)$. Предварительные эксперименты показали, что требованиям а, б, в, г вполне отвечает *D*-функционал вида (3):

$$D_{инф}=\gamma_\alpha\cdot(n_1^\alpha-\varepsilon_2\cdot n_2^\alpha / D'^{\alpha}_1(\nu_1^\alpha,\varepsilon_2)), \quad (3)$$

где γ_α – смысловая релевантность α-го термина в соответствии с заданным экспертами словарем терминов, $\varepsilon_0 = N_1/(N_1+N_2)$ – отношение размеров выборок K^1 и K^2, D'^{α}_1 – кусочно-линейная функция вида (3'), указывающая, насколько чаще α-й термин встречается в K^1, чем в K^2. Например, D'^{α}_1 = 1,0 соответствует тому, что α-й термин встречается только среди абстрактов выборки K^1 и ни разу в K^2:

$$D'^{\alpha}_1(\nu_1^\alpha,\nu_2)=\begin{cases}\nu_1^\alpha\le\nu_2: & 0\\ \nu_1^\alpha>\nu_2: & \nu_1^\alpha-\nu_2\\ & 1-\nu_2\end{cases} \quad (3').$$

Тестирование условия (2) на множестве прецедентов и лежит в основе использованного метода отбора результативных публикаций для мегаанализа. В тестировании (2) важно принимать во внимание, что некоторые признаки могут быть избыточны, так как встречаются в устойчивых сочетаниях слов (например, «лекарственная терапия»), семантически связанных терминов или синонимов (например, «сердечно-сосудистая система») и др. Поэтому проведение анализа *парных взаимодействий терминов* (т. е. перекрывания областей значений признаков) необходимо для корректной формулировки запросов при поиске научной литературы. Для произвольного класса K взаимодействие *i*-го и *j*-го терминов оценивалось как:

$$r(i,j)=|T_i\cap T_j|/|T_i\cup T_j|, \quad (4)$$

где $T_i=\{A\in K: p_i(A)\}$, $T_j=\{A\in K: p_j(A)=1\}$.

Затем проводился анализ метрических сгущений (СТАТЬИ) всех ключевых слов, наиболее взаимодействующие термины объединялись и визуализировались на диаграмме, каждая точка которой соответствует тому или иному ключевому слову, а расстояние между точками на диаграмме пропорционально величине степени ассоциации ключевых слов.

После выявления взаимодействующих терминов устанавливался список наиболее информативных ключевых слов, встречающихся с существенно различной частотой в результативных и безрезультатных исследованиях. Далее с использованием методов логических правил, ранжирования, нейронных сетей и регрессионных подходов [4, 11]

строились алгоритмы, отличающие результативные исследования от безрезультатных.

Полученные алгоритмы позволили автоматически выделять 75–80% результативных исследований и 85–90% безрезультатных (при тестировании на независимой контрольной выборке из 300 публикаций). Балльная оценка результативности каждого исследования вычислялась как число наиболее информативных ключевых слов, характерных для результативных исследований, минус число наиболее информативных ключевых слов, характерных для безрезультатных исследований. Публикации сортировались по баллу результативности. Затем с использованием информативных ключевых слов проводилась автоматическая рубрикация массива публикаций по каждому из диагнозов МКБ-10.

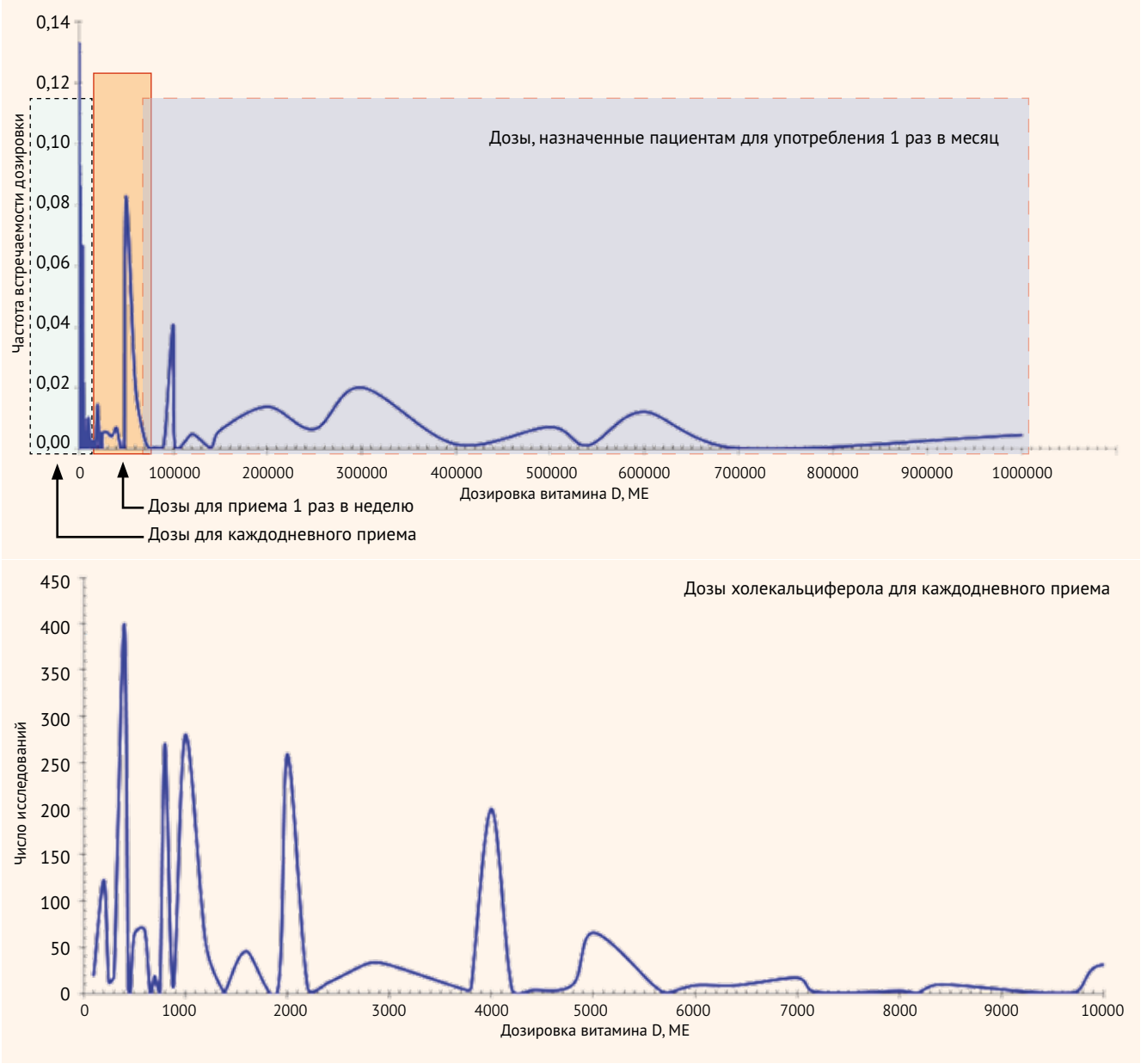
МЕГААНАЛИЗ ДОЗОЗАВИСИМЫХ ЭФФЕКТОВ ВИТАМИНА D3

Алгоритмы, разработанные на основании приводимых выше характерных особенностей текстов результативных и безрезультатных исследований, были применены к анализу всего массива из 3 965 публикаций по витамину D. В результате было выделено 2 340 безрезультатных исследований и 1 450 результативных дозозависимых эффектов витамина D, из которых была извлечена информация об использованных дозировках витамина D3 (*рис. 1*).

В изученном массиве рандомизированных исследований дозы в 70 000–1 000 000 МЕ применялись 1 раз в месяц, дозы в 10 000–80 000 МЕ – 1 раз в нед., а дозы

● ***Рисунок 1.*** Встречаемость различных дозировок витамина D3 в рандомизированных исследованиях (по результатам анализа массива 3 965 публикаций)

● ***Figure 1.*** The incidence of various dosages of vitamin D3 in randomized trials (based on an analysis of an array of 3965 publications)



в 200–10 000 МЕ – ежедневно или раз в 2–3 дня. Очевидно, что в случае ежедневного приема наиболее исследованными были дозы холекальциферола в 400, 800, 1 000, 2 000 и 4 000 МЕ/сут. Поскольку практически все исследования с приемом сверхвысоких доз холекальциферола были безрезультатными (86%, 104 из 121 исследования), дальнейшие анализы мы ограничили исследованиями с ежедневным или еженедельным приемом витамина D3.

Сравнительный анализ 1 450 результативных и 2 340 безрезультатных исследований дозозависимых эффектов витамина D3 указал на то, что дозы 2 000 и 4 000 МЕ/сут и 50 000 МЕ/нед встречались достоверно чаще среди результативных исследований, чем среди безрезультатных (во всех трех случаях $P < 0{,}0001$ по t-тесту, *рис. 2*). Данный вывод не зависел от конкретного заболевания. Заметим, что среди результативных исследований, в которых использовалась дозировка 50 000 МЕ/нед, значительная часть (42%, 82 из 196) была выполнена в Иране.

Рубрикация 1 450 результативных исследований витамина D3 по диагнозам в соответствии с МКБ-10 показала, что дозы витамина D3 в диапазоне 400–5 000 МЕ/сут были эффективны в терапии широкого круга патологических состояний, включая нарушения обмена фосфора, рахит активный, сахарный диабет, развившийся во время беременности, нарушения обмена кальция, другие уточненные нарушения плотности и структуры костей, отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе, чрезмерное увеличение массы тела во время беременности, привычный выкидыш, ожирение и др. (*табл.*).

Анализ профилей частот встречаемости различных доз витамина D3 среди результативных исследований (примеры таких профилей приведены на *рис. 3*) показал схожую картину для большинства диагнозов, перечисленных в *табл.* Среди результативных исследований дозы витамина D3 в 400, 800, 1 000, 2 000 и 4 000 МЕ/сут встречались одинаково часто (вне зависимости от диагноза) и соответствовали компенсации недостаточности витамина D. Дозы 1 000, 2 000 МЕ/сут встречались чаще в исследованиях по гестационному диабету или при наличии в личном анамнезе болезней эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ. Доза 4 000 МЕ/сут использовалась чаще, чем другие, в терапии сердечной недостаточности.

Несмотря на схожую частоту встречаемости различных доз витамина D3, мегаанализ показал, что *дозы витамина D в 2 000 и 4 000 МЕ/сут были изучены в достаточно большом числе исследований (более 400) и соответствовали достоверно более высоким значениям балльной оценки результативности* исследований по сравнению с более низкими дозами, причем вне зависимости от диагноза.

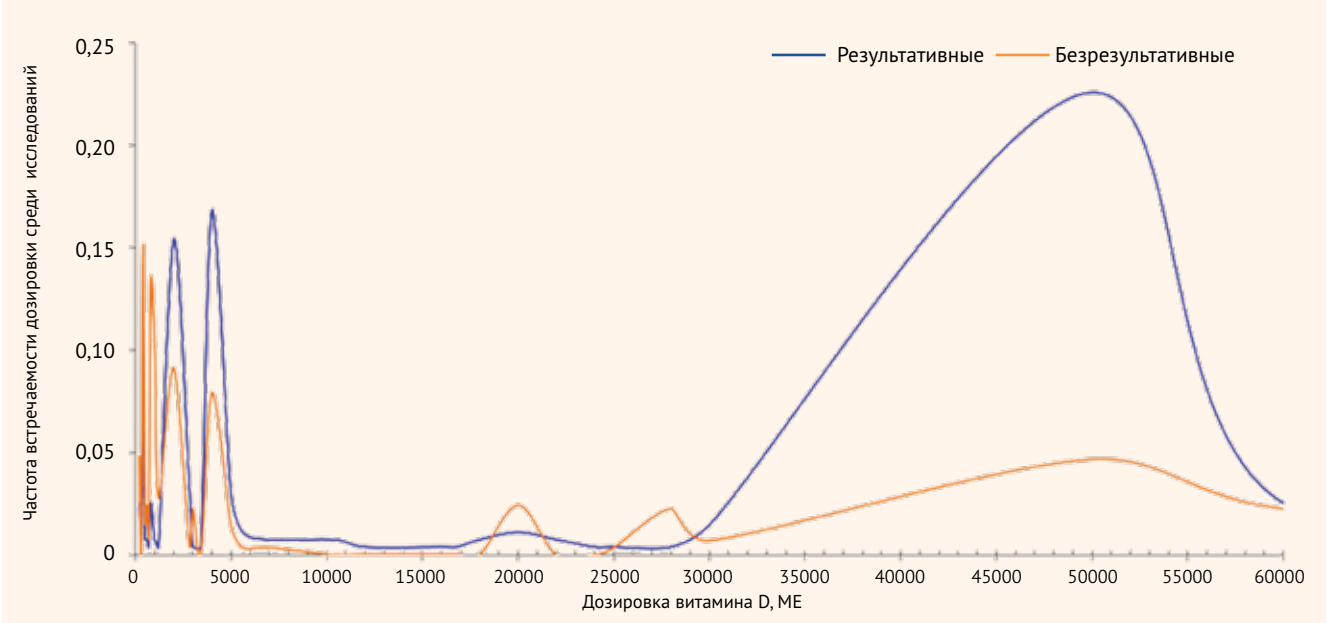
Таким образом, дозировки холекальциферола в 2 000 и 4 000 МЕ/сут согласно результатам мегаанализа 420 рандомизированных исследований соответствовали пиковым значениям индекса результативности вне зависимости от диагнозов. Ниже приведены отдельные примеры таких исследований.

ПРИМЕРЫ РЕЗУЛЬТАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИЕМА ВИТАМИНА D3 В ДОЗАХ 2 000–4 000 МЕ/СУТ В ТЕРАПИИ

Важной особенностью использования дозировок холекальциферола в диапазоне 2 000–4 000 МЕ/сут является *более выраженный отклик уровней 25(OH)D3 в крови пациента*. Например, рандомизированное исследование с участием пожилых добровольцев старше 65 лет (n = 305) показало выраженные дозозависимые эффекты дотаций холекальциферола на уровни 25(OH)D3

Рисунок 2. Сравнительный анализ частот использования различных доз витамина D3 среди 1 450 результативных и 2 340 безрезультатных исследований

Figure 2. The incidence of various dosages of vitamin D3 in randomized trials (based on an analysis of an array of 3965 publications)



● ***Таблица.*** Диагнозы пациентов по МКБ-10, полученные в результате автоматической рубрикации изученной выборки результативных исследований по витамину D3
● ***Table***. Diagnoses according to ICD-10 of patients obtained as a result of automatic rubrication of the studied sample of effective studies on vitamin D3.

Диагноз по МКБ-10	Число исследований
E83.3 Нарушения обмена фосфора	234
E55.0 Рахит активный	147
E55 Недостаточность витамина D	145
O24.4 Сахарный диабет, развившийся во время беременности	100
E83.5 Нарушения обмена кальция	86
Z85.8 В личном анамнезе злокачественные новообразования других органов и систем	82
Z86.3 В личном анамнезе болезни эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ	74
M85.8 Другие уточненные нарушения плотности и структуры костей	65
O24 Сахарный диабет при беременности	64
Z87.3 В личном анамнезе болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	59
R73.0 Отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе	48
M85 Другие нарушения плотности и структуры кости	45
O26.0 Чрезмерное увеличение массы тела во время беременности	41
O26.1 Недостаточное увеличение массы тела во время беременности	41
R73 Повышенное содержание глюкозы в крови	38
N96 Привычный выкидыш	37
E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет	29
O68 Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода [дистресс]	29
P05.0 «Маловесный» для гестационного возраста плод	29
P05.1 Малый размер плода для гестационного возраста	29
P01 Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери	26
N41 Воспалительные болезни предстательной железы	23
E66 Ожирение	19
A15 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически	17
I50 Сердечная недостаточность	13

в крови. На момент начала исследования уровни 25(OH)D3 составили 20 ± 7 нг/мл. Через 12 мес. приема витамина D уровни 25(OH)D3 увеличились до 54,8 ± 15,6 нг/мл в группе принимавших 4 000 МЕ/сут и до 40 ± 10 нг/мл в группе принимавших 2 000 МЕ/сут. При этом значения 25(OH)D3 более 30 нг/мл достигли 92% пациентов – в группе принимавших 4 000 МЕ/сут холекальциферола и только 74% – в группе принимавших 2 000 МЕ/сут. Ни та, ни другая доза витамина D3 *не ассоциировалась со значительными отклонениям уровней кальция или ПТГ от диапазона нормы* [7].

Необходимость применения доз холекальциферола в диапазоне 2 000–4 000 МЕ/сут обусловлена генетическим профилем пациента. Например, в исследовании здоровых добровольцев (n = 748) неблагоприятные варианты полиморфизмов VDR rs2228570 (ген рецептора витамина D3) и DBP rs7041 (ген витамина D3 связывающего белка) коррелировали с более низкими уровнями 25(OH)D3 (r = −0,28, p < 0,001) [11]. В другом исследовании дотации 2 000 МЕ/сут витамина D3 (20 нед.) в группе здоровых добровольцев (n = 448) достоверно повышали уровни 25(OH)D3, но у 25% участников использование этой дозы не позволило достичь нижней границы нормы 25(OH)D3 (30 нг/мл). Это было ассоциировано с наличием у добровольцев вариантов полиморфизмов GC-rs4588/GC-rs7041, VDR-rs2228570 и CYP2R1-rs10741657 (P < 0,04) [12].

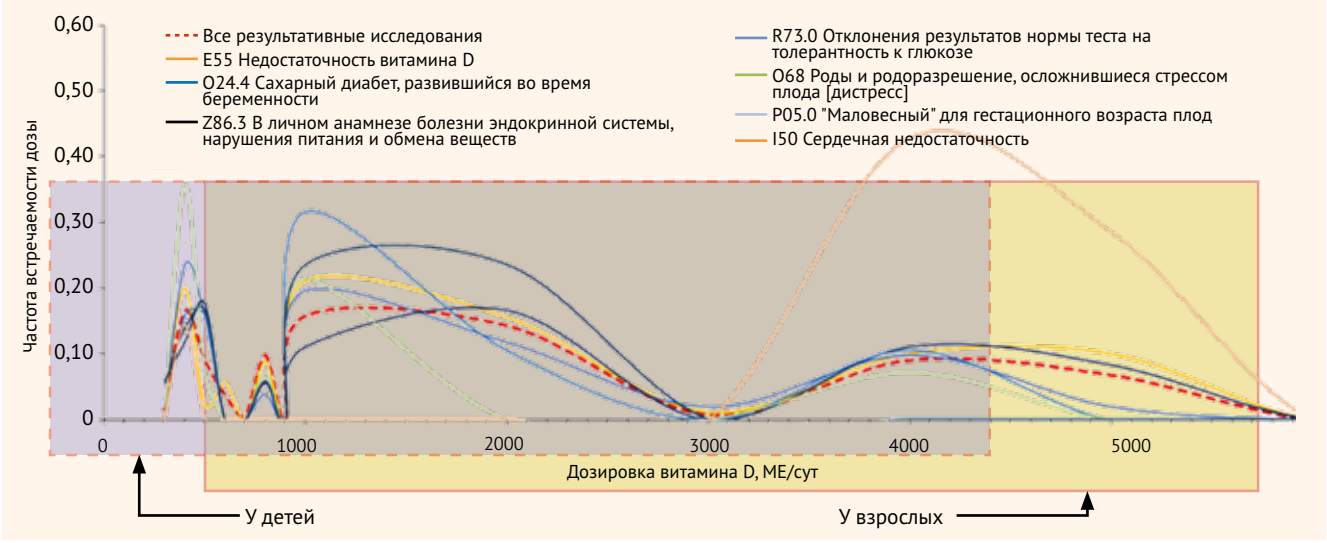
Метаанализ 28 рандомизированных исследований показал, что *дотации витамина D3 оказывают дифференцированное воздействие на показатели метаболизма глюкозы*. Уровни глюкозы натощак снижались у пациентов с ИМТ < 25 кг/м^2 (P = 0,048) или с уровнями 25(OH)D3 < 30 нг/мл (P = 0,002). Резистентность к инсулину снижалась в подгруппе пациентов с уровнями 25(OH)D3 ⩾ 30 нг/мл (P = 0,021). Эффективность профилактики сахарного диабета 2-го типа (СД2) была выше при использовании витамина D3 в дозах более 2 000 МЕ/сут (P = 0,047), причем при употреблении отдельно от препаратов карбоната кальция (P = 0,047) [13].

Метаанализ 24 контролируемых исследований пациентов с СД2 (n = 1 528) подтвердил, что дотации витамина D3 в дозах 2 000–4 000 МЕ/сут приводили к значительному повышению уровней 25(OH)D3 в сыворотке крови (+17 ± 2,4 нг/мл) и к *значительному снижению уровней гликированного гемоглобина* HbA_{1c} (−0,30%, 95% ДИ: от −0,45 до −0,15, P < 0,001), *глюкозы натощак* (−0,27 ммоль/л, 95% ДИ: от −0,45 до −0,09 ммоль/л, P = 0,003) и *индекса HOMA-IR* (−0,66, 95% ДИ: от −1,0 до −0,26, P = 0,001) [14].

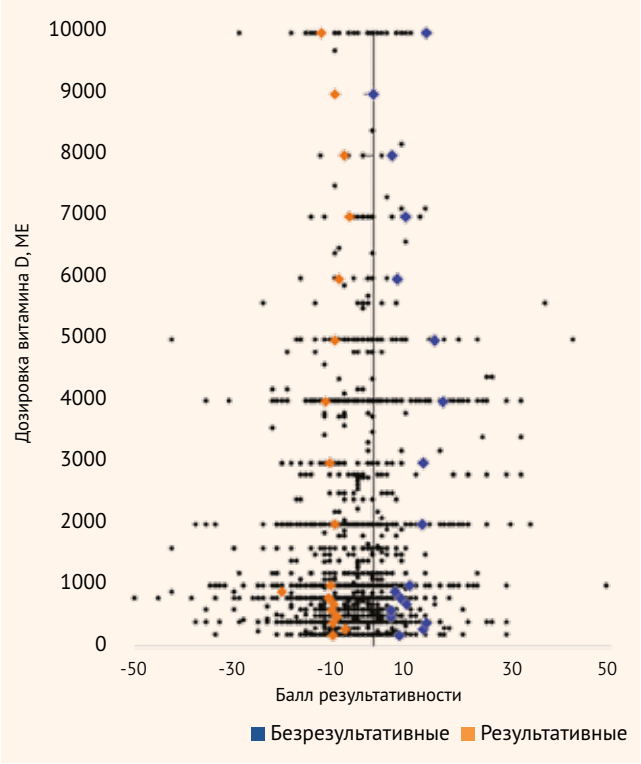
В метаанализе 7 рандомизированных исследований (n = 465) подтверждено *влияние витамина D3 на снижение ремоделирования желудочков при хронической сердечной недостаточности (ХСН)*. Прием витамина D3 был ассоциирован с уменьшением конечного диастолического размера левого желудочка (−2,31 мм, 95% ДИ: от −4,15 до −0,47, p = 0,01) и с увеличением фракции выброса левого желудочка (4,18%, 95% ДИ: 0,36–7,99, p = 0,03). Дозы витамина D3 в 4 000 МЕ/сут были более эффективными в уменьшении конечного диастолического размера левого желудочка, чем дозы менее 4 000 МЕ/сут [8].

Метаанализ 13 рандомизированных исследований подтвердил, что дотации витамина D3 значительно

● ***Рисунок 3.*** Частоты встречаемости различных доз витамина D среди результативных исследований
● ***Figure 3.*** Frequency of occurrence of different doses of vitamin D among effective studies



● ***Рисунок 4.*** Мегаанализ исследований дозозависимых эффектов витамина D3: диаграмма соответствий между используемыми дозами витамина D3 и балльной оценкой результативности исследований
Рассматриваемый диапазон доз – 200–10 000 МЕ/сут. Каждая точка на диаграмме соответствует конкретному клиническому исследованию. Результативным исследованиям соответствуют положительные значения балльной оценки.
● ***Figure 4.*** Mega-analysis of studies of dose-dependent effects of vitamin D3: diagram of the correspondence between the doses of vitamin D3 used and the scoring of the effectiveness of the studies
The considered dose range is 200-10000 IU/day. Each point on the diagram corresponds to a specific clinical study. Positive scores correspond to effective studies.



уменьшали уровень С-реактивного белка (на 0,45 мкг/мл) в подгруппе пациентов, получавших витамин D3 более 4 000 МЕ/сут, и на 0,34 мкг/мл среди исследований, получавших менее 4 000 МЕ/сут [9].

Дотации витамина D3 (1 600 МЕ/сут, 12 мес.) были эффективны и безопасны у пациентов с иммунодефицитом (n = 277). Прием витамина D3 приводил к *снижению числа пациентов, нуждающихся в терапии антибиотиками*: с 225 до 196 (ОШ 1,79, 95% ДИ: 1,20–2,66, p < 0,01) [10].

В рандомизированном исследовании было показано, что дотации холекальциферола (2 000 МЕ/сут, 20 нед.) способствовали *усилению реконструкции костной ткани у взрослых с выраженным дефицитом витамина D3* (25(OH)D3 < 20 нг/мл, n = 448). Дотации холекальциферола были ассоциированы с положительными изменениями уровней щелочной фосфатазы, N-концевого пропептида коллагена I и тартрат-резистентной кислой фосфатазы 5b (TRAP5b) в сыворотке крови (r = 0,07–0,16, P < 0,02). Достижение порога концентраций 25(OH)D3 ⩾ 50 нг/мл было ассоциировано с бóльшим увеличением уровней С-концевого телопептида β-изомеризованного коллагена I типа (β-CTX) в сыворотке крови (224%, остальные – 146%; P = 0,02) и уровней TRAP5b (22,2%, остальные – 9,1%, P = 0,007) [15].

Метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил эффект приема витамина D3 при *боли у пациентов с остеоартритом коленного сустава* (n = 1136). Дотации витамина D3 в 2 000 МЕ/сут были ассоциированы с достоверным уменьшением боли и улучшением функции по шкале WOMAC [16].

Метаанализ 6 клинических исследований подтвердил влияние дотаций витамина D3 (4–6 мес., дозы от 4 000 МЕ/сут до 60 000 МЕ/нед) на *силу мышц верхних и нижних конечностей у здоровых добровольцев* (n = 310, возраст 21–32 года). Средняя сила мышц верхних и нижних конечностей повышалась на 0,32 стандартных отклонения (95% ДИ: 0,10–0,54), что соответствовало увеличению силы на 20–35% для верхних и нижних конечностей [17].

ПРИМЕРЫ РЕЗУЛЬТАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИЕМА ВИТАМИНА D3 В ДОЗАХ 2 000–4 000 МЕ/СУТ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Дотации холекальциферола 2 000–4 000 МЕ/сут способствуют улучшению течения и исходов беременности. Метаанализ 24 клинических исследований (n = 5 405) подтвердил, что прием витамина D3 во время беременности (~2 000 МЕ/сут) ассоциирован со *снижением риска малого размера плода для гестационного возраста* (ОР 0,72, 95% ДИ: 0,52–0,99) [18].

Рандомизированное исследование показало *эффективность дотаций витамина D3 в дозе 4 000 МЕ/сут для снижения риска преэклампсии у беременных* (код P05.1 по МКБ-10, n = 164). Уровни 25(OH)D3 повышались в большей степени в группе беременных, принимавших 4 000 МЕ/сут (от 16,3 ± 5 нг/мл до 72,3 ± 30,9 нг/мл), чем в группе принимавших 400 МЕ/сут (от 17,5 ± 6,7 нг/мл до 35,3 ± 20,7 нг/мл, p > 0,0001). Общая частота преэклампсии в исследуемой выборке составила 4,3%. По сравнению с группой принимавших 400 МЕ/сут при приеме 4 000 МЕ/сут число случаев преэклампсии достоверно снижалось: 400 МЕ/сут – 8,6%, 4 000 МЕ/сут – 1,2%, p < 0,05). Общее количество случаев задержки развития плода было меньше в группе принимавших 4 000 МЕ/сут холекальциферола (9,6%) по сравнению с группой принимавших 400 МЕ/сут (22,2%, p = 0,027) [19].

Рандомизированное контролируемое исследование показало, что потребление 2 000 МЕ/сут витамина D3 в течение 3-го триместра (n = 169) было эффективным для снижения *перинатальной депрессии* на 38–40-й неделях беременности (p = 0,01) и *послеродовой депрессии* при оценке по шкале депрессии на 4-й и 8-й неделях после родов (p < 0,001) [20].

Объединенное рандомизированное исследование (n = 1 387) показало, что пренатальные дотации витамина D3 (2 400 или 4 000 МЕ/сут) совместно с поливитаминным препаратом (дополнительно содержавшим 400 МЕ/сут витамина D) снижали риск астмы или свистящего дыхания у детей в возрасте 0–3 года на 25% (ОР 0,74, 95% ДИ: 0,57–0,96, p = 0,02). Защитный эффект холекальциферола был наиболее сильным у детей, рожденных от женщин с уровнями 25(OH)D3 ⩾ 30 нг/мл во время беременности (OR 0,54, 95% ДИ: 0,33–0,88, p = 0,01) [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России проведены уникальные исследования обеспеченности витамином D3 детей и взрослых в разных регионах страны. Определение уровней 25(OH)D3 в крови свидетельствует о низкой обеспеченности витамином D3 у детей и подростков (до 71%) и взрослых (до 80%), при этом у каждого пятого обследованного уровень 25(OH)D3 не превышает 10 нг/мл (тяжелый гиповитаминоз D3) [22].

Необходимо помнить и о том, что адекватные дотации витамина D3 принципиально необходимы не только для устранения нарушений метаболизма костной ткани, но также для профилактики и терапии широкого круга внекостных патологических состояний. Одним из важнейших результатов проведенного нами мегаанализа 3 965 клинических исследований витамина D3 является то, что дозировки в 2 000–4 000 МЕ/сут соответствуют пиковым значениям индекса результативности, причем вне зависимости от исследуемого заболевания.

При использовании таких доз витамина D3 не отмечается никаких негативных последствий, устраняется замедленный отклик концентраций 25(OH)D3 в крови пациента, компенсируются аномалии генетического профиля пациентов. Такие дотации витамина D3 оказывают дифференцированное воздействие на показатели метаболизма глюкозы, снижают ремоделирование желудочков при хронической сердечной недостаточности, уменьшают уровень С-реактивного белка, снижают потребность в антибиотиках, усиливают реконструкцию костной ткани, снижают боль у пациентов с остеоартритом коленного сустава, увеличивают силу мышц верхних и нижних конечностей. Дотации холекальциферола 2 000–4 000 МЕ/сут во время беременности ассоциированы со снижением риска малого размера плода для гестационного возраста, преэклампсии, перинатальной и послеродовой депрессии и имеют долговременные эффекты на здоровье детей.

Поступила / Received 23.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2021
Принята в печать / Accepted 16.08.2021

Список литературы / References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 750 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D as a Paradigm Shift.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 750 p. (In Russ.) Available at: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html.
2. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial Analysis of the Solvability Properties of the Problems of Recognition and Completeness of Algorithmic Models. Part 1: Factorization Approach. *Pattern Recognit Image Anal.* 2017;27:16–28. https://doi.org/10.1134/S1054661817010151.
3. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial Analysis of the Solvability Properties of the Problems of Recognition and Completeness of Algorithmic Models. Part 2: Metric Approach within the Framework of the Theory of Classification of Feature Values. *Pattern Recognit Image Anal.* 2017;27:184–199. https://doi.org/10.1134/S1054661817020110.
4. Torshin I.Y. Optimal Dictionaries of the Final Information on the Basis of the Solvability Criterion and Their Applications in Bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal.* 2013;23:319–327. https://doi.org/10.1134/S1054661813020156.
5. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On the Theoretical Basis of Metric Analysis of Poorly Formalized Problems of Recognition and Classification. *Pattern Recognit Image Anal.* 2015;25:577–587. https://doi.org/10.1134/S1054661815040252.
6. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On Metric Spaces Arising during Formalization of Recognition and Classification Problems. Part 1: Properties of Compactness. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016;26:274–284. https://doi.org/10.1134/S1054661816020255.
7. Hin H., Tomson J., Newman C., Kurien R., Lay M., Cox J. et al. Optimum Dose of Vitamin D for Disease Prevention in Older People: BEST-D Trial of Vitamin D in Primary Care. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):841–851. https://doi.org/10.1007/s00198-016-3833-y.
8. Zhao J.D., Jia J.J., Dong P.S., Zhao D., Yang X.M., Li D.L., Zhang H.F. Effect of Vitamin D on Ventricular Remodelling in Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ Open.* 2018;8(8):e020545. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020545.
9. Yu Y., Tian L., Xiao Y., Huang G., Zhang M. Effect of Vitamin D Supplementation on Some Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(1):62–73. https://doi.org/10.1159/000490358.
10. Norlin A.C., Hansen S., Wahren-Borgstrom E., Granert C., Bjorkhem-Bergman L., Bergman P. Vitamin D3 Supplementation and Antibiotic Consumption – Results from a Prospective, Observational Study at an Immune-Deficiency Unit in Sweden. *PLoS ONE.* 2016;11(9):e0163451. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163451.
11. Gaffney-Stomberg E., Lutz L.J., Shcherbina A., Ricke D.O., Petrovick M., Cropper T.L. et al. Association between Single Gene Polymorphisms and Bone Biomarkers and Response to Calcium and Vitamin D Supplementation in Young Adults Undergoing Military Training. *J Bone Miner Res.* 2017;32(3):498–507. https://doi.org/10.1002/jbmr.3008.
12. Yao P., Sun L., Lu L., Ding H., Chen X., Tang L. et al. Effects of Genetic and Nongenetic Factors on Total and Bioavailable 25(OH)D3 Responses to Vitamin D Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):100–110. https://doi.org/10.1210/jc.2016-2930.
13. He S., Yu S., Zhou Z., Wang C., Wu Y., Li W. Effect of Vitamin D Supplementation on Fasting Plasma Glucose, Insulin Resistance and Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Non-Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Rep.* 2018;8(5):475–484. https://doi.org/10.3892/br.2018.1074.
14. Mirhosseini N., Vatanparast H., Mazidi M., Kimball S.M. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3097–3110. https://doi.org/10.1210/jc.2017-01024.
15. Yao P., Sun L., Xiong Q., Xu X., Li H., Lin X. Cholecalciferol Supplementation Promotes Bone Turnover in Chinese Adults with Vitamin D Deficiency. *J Nutr.* 2018;148(5):746–751. https://doi.org/10.1093/jn/nxy032.
16. Gao X.R., Chen Y.S., Deng W. The Effect of Vitamin D Supplementation on Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Surg.* 2017;46:14–20. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.08.010.
17. Tomlinson P.B., Joseph C., Angioi M. Effects of Vitamin D Supplementation on Upper and Lower Body Muscle Strength Levels in Healthy Individuals. A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Sci Med Sport.* 2015;18(5):575–580. https://doi.org/10.1016/j.jsams.2014.07.022.
18. Bi W.G., Nuyt A.M., Weiler H., Leduc L., Santamaria C., Wei S.Q. Association between Vitamin D Supplementation during Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):635–645. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
19. Ali A.M., Alobaid A., Malhis T.N., Khattab A.F. Effect of Vitamin D3 Supplementation in Pregnancy on Risk of Pre-Eclampsia – Randomized Controlled Trial. *Clin Nutr.* 2018;38(2):557–563. doi: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.023.
20. Vaziri F., Nasiri S., Tavana Z., Dabbaghmanesh M.H., Sharif F., Jafari P. A Randomized Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Perinatal Depression: in Iranian Pregnant Mothers. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:239. https://doi.org/10.1186/s12884-016-1024-7.
21. Wolsk H.M., Chawes B.L., Litonjua A.A., Hollis B.W., Waage J., Stokholm J. et al. Prenatal Vitamin D Supplementation Reduces Risk of Asthma/Recurrent Wheeze in Early Childhood: A Combined Analysis of Two Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0186657. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186657.
22. Баранов А.А., Тутельян В.А., Мошетова Л.К., Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Громова О.А. и др. *Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции».* М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с.
Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K., Namazova-Baranova L.S., Zakharova I.N., Gromova O.A. and et al. *National Program "Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents of the Russian Federation: Modern Approaches to Correction".* Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К.**
Написание текста – **Громова О.А., Тетруашвили Н.К.**
Обзор литературы – **Громова О.А., Тетруашвили Н.К.**
Перевод на английский язык – **Громова О.А.**
Редактура – **Тетруашвили Н.К.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova, Nana K. Tetruashvili**
Text development – **Olga A. Gromova, Nana K. Tetruashvili**
Literature review – **Olga A. Gromova, Nana K. Tetruashvili**
Translation into English – **Olga A. Gromova**
Editing – **Nana K. Tetruashvili**

Информация об авторах:

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; tiy135@ccas.ru
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com
Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., доцент, заведующая вторым акушерским отделением патологии беременности, заместитель директора Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; n_tetruashvili@oparina4.ru

Information about the authors:

Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Informatics and Management Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; tiy135@ccas.ru
Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Scientific Director of the Institute of Pharmacoinformatics, Informatics and Management Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; unesco.gromova@gmail.com
Nana K. Tetruashvili, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Second Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Deputy Director of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_tetruashvili@oparina4.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-121-126

Оригинальная статья / Original article

Основные принципы терапии неосложненного цистита при беременности

В.Л. Тютюнник[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, tioutiounnik@mail.ru

Н.Е. Кан[1], https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, kan-med@mail.ru

Л.В. Хачатрян[2], https://orcid.org/0000-0003-4867-500X, leahkhachatryan@gmail.com

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

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Инфекции мочевых путей во время беременности ассоциированы с развитием тяжелых осложнений. Своевременное начало антибактериальной терапии, в т. ч. и острого неосложненного цистита, позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов.

Цель. Оценить эффективность применения фосфомицина трометамола в терапии острого неосложненного цистита у беременных во II и III триместре.

Материалы и методы. В исследование, согласно критериям включения и исключения, вошли 74 беременные, которые перенесли острый неосложненный цистит во II и III триместрах. Все пациентки, включенные в исследование, в качестве терапии острого неосложненного цистита получили фосфомицина трометамол 3,754 г (эквивалентно 3 г фосфомицина) однократно на ночь после мочеиспускания. Препарат был назначен 24 беременным во II и 50 – в III триместре беременности.

Результаты. После проведения лечения фосфомицином клинические и лабораторные признаки острого цистита исчезли у всех больных. При этом регресс клинических симптомов был отмечен в течение следующих суток после терапии в 95,9% (n = 71) случаев. Повторное микробиологическое исследование средней порции мочи проводили через 7 дней после проведенной антибактериальной терапии. В 94,6% (n = 70) случаев была достигнута полная элиминация возбудителя. В 5,4% (n = 4) случаев было отмечено значительное снижение микробной колонизации (до 10^2 КОЕ/мл). Динамическое наблюдение в течение трех месяцев показало отсутствие рецидивов острого цистита у всех беременных, которые были включены в исследование.

Выводы. Фосфомицин является высокоэффективным препаратом в терапии неосложненного цистита при беременности, что сопоставимо с применением других антибактериальных препаратов при лечении данной патологии.

Ключевые слова: цистит, беременность, фосфомицин, инфекция мочевых путей, антибактериальная терапия

Для цитирования: Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Хачатрян Л.В. Основные принципы терапии неосложненного цистита при беременности. *Медицинский совет.* 2021;(13):121–126. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-121-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

General principles of uncomplicated cystitis therapy during pregnancy

Victor L. Tyutyunnik[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, tioutiounnik@mail.ru

Natalia E. Kan[1], https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, kan-med@mail.ru

Lia V. Khachatryan[2], https://orcid.org/0000-0003-4867-500X, leahkhachatryan@gmail.com

[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

Urinary tract infections during pregnancy are associated with severe complications. Earlier initiation of antibiotic treatment for acute uncomplicated cystitis, reduces the various complications.

Objective. To assess the effectiveness of fosfomycin in the treatment of acute uncomplicated cystitis during II and III trimester of pregnancy.

Material and methods. The study included 74 pregnant women who had acute uncomplicated cystitis in II or III trimesters. All patients received fosfomycin trometamol 3.754 g (equivalent to 3 g fosfomycin) as antimicrobial therapy for acute uncomplicated cystitis. The drug was prescribed to 24 pregnant women in the II, and 50 in the III trimester of pregnancy.

Results. After treatment with fosfomycin signs of acute cystitis gone in all patients. At the same time, regression of clinical symptoms was noted during the next days after therapy in 95.9% (n = 71) of cases. Repeated microbiological test of the middle portion of urine was performed 7 days after the end of antibiotic therapy. In 94.6% (n = 70) cases, total elimination of the pathogen was achieved. In 5.4% (n = 4) cases, there was a significant decrease of colonization Follow-up for three months showed the absence of recurrence of acute cystitis in all pregnant women who were included in the study.

Conclusion. Fosfomycin is a highly effective drug in the treatment of uncomplicated cystitis during pregnancy.

© Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Хачатрян Л.В., 2021

Keywords: cystitis, pregnancy, fosfomycin, urinary tract infection, antibiotic therapy

For citation: Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Khachatryan L.V. General principles of uncomplicated cystitis therapy during pregnancy. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2021;(13):121–126. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-121-126.

Conflict of interest: authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Цистит – это инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке [1, 2]. Заболевание чаще возникает у женщин, что связано с анатомофизиологическими и гормональными особенностями их организма, развивается при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи и без структурных изменений в почках или мочевых путях [3–5].

Возбудителями циститов чаще бывают *Escherichia coli* (70–80%) и *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%), *Klebsiella spp.* (5–10%), реже – другие представители семейства Enterobacteiaceae (*Proteus spp., Enterobacter spp., Enterococcus faecalis* и др.) [6–8].

Адгезия микроорганизмов к уроэпителиальным клеткам, их последующая инвазия вследствие разрушения или изменения защитного мукополисахаридного слоя на поверхности переходного слоя мочевого пузыря имеют большое значение в патогенезе острого цистита. Во время беременности гормональные и анатомические изменения лишь способствуют развитию инфекций мочевых путей [9]. С 7-й нед. беременности наблюдается расширение мочеточников вследствие снижения тонуса гладких мышц под воздействием прогестерона, а с 22-й нед. отмечается их механическое сдавливание увеличивающейся маткой [10]. С течением беременности возрастает физиологическая гемодилюция, которая приводит к увеличению объема мочевого пузыря. Данные факторы способствуют нарушению пассажа мочи и развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса. Кроме того, изменение pH, осмоляльности мочи, а также возникающие эпизодически у некоторых беременных протеинурия и глюкозурия являются дополнительными факторами, создающими условия для роста бактерий [11–13].

Согласно многочисленным исследованиям, инфекции мочевых путей во время беременности ассоциированы с развитием таких осложнений, как преэклампсия [14], преждевременные роды [15], задержка роста плода [16, 17].

Диагностика острого неосложненного цистита у беременных не представляет сложности и основывается в большинстве случаев на клинической картине заболевания. Острый цистит характеризуется внезапным началом, часто после воздействия провоцирующего фактора. Основными симптомами являются частые и болезненные мочеиспускания, дискомфорт и боль в надлобковой области, усиливающиеся при пальпации и наполнении мочевого пузыря. Интенсивность боли при мочеиспускании может нарастать и принимать постоянный характер, но чаще всего она связана с мочеиспусканием и возникает в начале, в конце или на протяжении всего акта мочеиспускания. Вероятность цистита при наличии дизурии и учащенного мочеиспускания составляет более 90% [18].

Учащенные императивные позывы к мочеиспусканию приводят к недержанию мочи. Выраженность клинических проявлений при остром цистите может варьировать, что имеет важное клиническое значение [19].

Продолжительность острого цистита даже при своевременно начатой терапии составляет в среднем 6–8 дней. Более продолжительное течение может свидетельствовать о наличии сопутствующих заболеваний и требовать проведения дополнительных клинико-лабораторных исследований.

При лабораторном исследовании могут быть выявлены пиурия (10 лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи) и гематурия при общеклиническом исследовании мочи, выявление роста не более двух видов бактерий, один из которых $\geq 10^5$ КОЕ/мл при микробиологическом исследовании мочи [20].

Несмотря на выраженную клиническую картину, необходимо проводить дифференциальную диагностику острого цистита с другими заболеваниями урогенитального тракта (уретритом, вульвовагинитом и др.), а также с заболеваниями почек [21, 22].

Начинать антибактериальную терапию инфекций мочевых путей, в т. ч. и острого неосложненного цистита, у беременных рекомендовано с учетом чувствительности микроорганизмов к антибактериальному препарату и при условии отсутствия тератогенного эффекта препаратов на плод [13, 23–26]. В соответствии с этими принципами и особенностями чувствительности микроорганизмов терапией первой линии инфекций мочевых путей у беременных, в т. ч. острого неосложненного цистита, являются препараты нитрофурантоина, триметоприма/сульфаметоксазола, фосфомицина трометамола.

В международных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней представлены различные схемы лечения инфекций мочевых путей – микрокристаллы нитрофурантоина по 100 мг два раза в день в течение 5 дней; фосфомицин 3,0 г однократно; триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг два раза в день в течение 3 дней; пивмециллинам 400 мг два раза в день в течение 3–7 дней (данный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации) [18]. При этом применение нитрофурантоина у беременных off-label возможно лишь после заключения врачебной комиссии [27].

Преимуществом обладает применение фосфомицина трометамола с целью лечения острого цистита у бере-

менных [28–30]. Благодаря активной почечной экскреции при приеме внутрь 3 г однократно концентрация препарата в моче превышает минимально ингибирующие концентрации для возбудителей инфекций мочевых путей в тысячи раз. При этом данный препарат обладает широким спектром действия против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Фосфомицин обладает хорошей активностью in vitro против распространенных уропатогенов, таких как *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus saprophyticus* [24, 31, 32]. Резистентность к фосфомицину наблюдается редко и обусловлена нарушением транспорта препарата в бактериальную клетку или энзиматической модификацией препарата [33].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения фосфомицина трометамола в терапии острого неосложненного цистита у беременных во II и III триместрах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 74 беременные, которые перенесли острый неосложненный цистит во II и III триместрах. Критериями включения в исследование были: одноплодная беременность, отсутствие структурных аномалий мочевыводящей системы, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии и аутоиммунных заболеваний, наличие эпизода острого неосложненного цистита во II и III триместрах беременности. Диагностическими критериями острого цистита служили: клиническая симптоматика (дизурия, частые императивные позывы на мочеиспускание, боль над лонным сочленением, отсутствие лихорадки), данные лабораторного исследования (выявление роста не более двух видов бактерий, один из которых ≥10^5 КОЕ/мл при микробиологическом исследовании мочи).

Все пациентки в качестве терапии острого неосложненного цистита получили фосфомицина трометамол 3,754 г (эквивалентно 3 г фосфомицина) однократно на ночь после мочеиспускания. Препарат был назначен 24 беременным во II и 50 – в III триместре беременности.

При анализе данных учитывали возраст, соматический, гинекологический и акушерский анамнез. Всем пациенткам были проведены стандартные исследования согласно действующим клиническим рекомендациям.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст беременных, включенных в исследование, составил 33,5 ± 0,8 года. Анализ антропометрических данных показал, что индекс массы тела (ИМТ) составил 24,5 ± 0,4.

Гинекологический анамнез был отягощен у большинства пациенток. Частота хронического цервицита составила 31,0% (n = 23), хронического эндометрита – 16,2% (n = 12), хронического сальпингита и оофорита – 13,5% (n = 10), миомы матки – 8,1% (n = 6), наружного генитального эндометриоза – 5,4% (n = 4). Кроме того, у превалирующего числа беременных были отмечены инфекции генитального тракта в анамнезе. Частота генитального герпеса с рецидивирующим течением во время беременности составила 8,1% (n = 6), бактериального вагиноза – 35,1% (n = 24), хламидийной инфекции – 9,5% (n = 7), носительства вируса папилломы человека – 16,2% (n = 12).

При анализе течения беременности было показано, что наиболее частыми осложнениями I триместра были угрожающий выкидыш с формированием ретрохориальной гематомы (21,6% (n = 16)), а также легкая или умеренная рвота беременных (33,8% (n = 25)). Во II триместре 12 (16,2%) беременных перенесли острую респираторную инфекцию верхних дыхательных путей, у 8 (10,8%) были отмечены нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрического исследования в системе «мать – плацента – плод». В III триместре угроза преждевременных родов была отмечена в 25,7% (n = 19), задержка роста плода – 10,8% (n = 8), анемия легкой степени – 32,4% (n = 24).

У всех беременных, включенных в исследование, были отмечены клинические симптомы острого цистита. Жалобы на внезапно начавшуюся дизурию и частые императивные позывы на мочеиспускание предъявляли все пациентки. Кроме того, у 24 беременных (13,5%) были отмечены боли над лонным сочленением.

При анализе результатов лабораторного исследования был выявлен умеренный лейкоцитоз до 13,5 х 10^9/л в 22,3% (n = 17) случаев и анемия легкой степени в 32,4% (n = 24) по данным клинического анализа крови. При общеклиническом исследовании мочи было показано, что у всех пациенток отмечалась пиурия. Результаты микробиологического исследования показали рост не более двух видов бактерий, один из которых составлял ≥10^5 КОЕ/мл. Наиболее часто выделяли представителей семейства энтеробактерий, в т. ч. *Escherichia coli* (82,2%), *Klebsiella* (8,4%), а также рост *Enterococcaceae* (4,2%) и *Proteus* (3,2%). Большинство штаммов (90,6%) обладало высокой чувствительностью, у 9,4% отмечалась умеренная устойчивость к фосфомицину. *Escherichia coli* и *Proteus* были чувствительны к фосфомицину в 100% случаев. Среди штаммов *Klebsiella* и *Enterococcaceae* встречались как чувствительные, так и умеренно устойчивые.

После проведения лечения фосфомицином клинические и лабораторные признаки острого цистита исчезли у всех больных. При этом регресс клинических симптомов был отмечен в течение следующих суток после терапии в 95,9% (n = 71) случаев.

Прием препарата не вызвал аллергических или токсических реакций ни в одном из случаев. Все пациентки были комплаентны к проведенной терапии.

Повторное микробиологическое исследование средней порции мочи проводили через 7 дней после проведенной антибактериальной терапии. В 94,6% (n = 70) случаев была достигнута полная элиминация возбудителя. В 5,4% (n = 4) случаев было отмечено значительное снижение микробной колонизации (до 10^2 КОЕ/мл). При

этом во всех случаях микроорганизмы, выделенные из мочи в монокультуре или в качестве одного из ассоциантов, имели умеренную устойчивость к фосфомицину (*Enterococcaceae* и *Enterococcaceae + Klebsiella)*.

Динамическое наблюдение в течение трех месяцев показало отсутствие рецидивов острого цистита у всех беременных, которые были включены в исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фосфомицин демонстрирует высокую эффективность в терапии неосложненного цистита при беременности, что сопоставимо с применением других антибактериальных препаратов. Активность фосфомицина in vitro против общих уропатогенов, а также полирезистентных микроорганизмов, наличие быстрого терапевтического эффекта после однократного приема фосфомицина у беременных, профиль безопасности, взаимодействие с лекарственными средствами и данные клинических исследований, которые демонстрируют эффективность препарата, позволяют рекомендовать фосфомицин в качестве первой линии терапии цистита у беременных.

Поступила / Received 14.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 04.08.2020
Принята в печать / Accepted 07.08.2021

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Цистит у женщин. М.; 2021. 28 с. Режим доступа: https://disuria.ru/_ld/10/1014_kr21N30mz.pdf.
2. Kunin C.M. *Urinary Tract Infections: Detection, Prevention and Management*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. Available at: https://archive.org/details/urinarytractinfe00kuni.
3. Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infections. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(11):1028–1037. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429.
4. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–284. https://doi.org/10.1038/nrmicro3432.
5. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. (ред.). *Урология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 496 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/rkr%20urology%2009-2016%20r.pdf.
6. Ny S., Edquist P., Dumpis U., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Hermes J., Kling A.M. et al. Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:25–34. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004.
7. Karamali M., Shafabakhsh R., Ghanbari Z., Eftekhar T., Asemi Z. Molecular pathogenesis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome based on gene expression. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12301–12308. https://doi.org/10.1002/jcp.28009.
8. Rank E.L., Lodise T., Avery L., Bankert E., Dobson E., Dumyati G. et al. Antimicrobial Susceptibility Trends Observed in Urinary Pathogens Obtained From New York State. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy297. https://doi.org/ 10.1093/ofid/ofy297.
9. Hannan T.J., Hooton T.M., Hultgren S.J. Estrogen and recurrent UTI: what are the facts? *Science Translational Medicine*. 2013;5(190):190fs23. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006423.
10. Jeyabalan A., Lain K.Y. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *The Urologic Clinics of North America*. 2007;34(1):1–6. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2006.10.008.
11. Ipe D.S., Horton E., Ulett G.C. The basics of bacteriuria: strategies of microbes for persist. *Front Cell Infect Microbiol*.. 2016;6:14. https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00014.
12. Marshall K., Hale D. Urinary Tract Infections. *Home Healthcare*. 2017;35(8):448–449. https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000597.
13. Kolman K.B. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Prim Care*. 2019;46(2):191–202. https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.01.001.
14. Rezavand N., Veisi F., Zangane M., Amini R., Almasi A. Association between asymptomatic bacteriuria and pre-eclampsia. *Global Journal of Health Science*. 2015;8(7):235–239. https://doi.org/ 10.5539/gjhs.v8n7p235.
15. Lee A.C., Quaiyum M.A., Mullany L.C., Mitra D.K., Labrique A., Ahmed P. et al. Screening and treatment of maternal genitourinary tract infections in early pregnancy to prevent preterm birth in rural Sylhet, Bangladesh: a cluster randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:326. https://doi.org/10.1186/s12884-015-0724-8.
16. Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., Попова Н.Г., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска. *Акушерство и гинекология*. 2017;(7):34–44. https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.34-44.
17. Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A.J. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009;22(5):423–427. https://doi.org/10.1080/14767050802360783.
18. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103–120. https://doi.org/10.1093/cid/ciq257.
19. Tyagi P., Moon C.H., Janicki J., Kaufman J., Chancellor M., Yoshimura N., Chermansky C. Recent advances in imaging and understanding interstitial cystitis. *F1000Res*. 2018;7: F1000 Faculty Rev-1771. https://doi.org/10.12688/f1000research.16096.1.
20. Vazquez J.C., Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(1):CD002256. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002256.pub2.
21. Зайцев А.В., Аполихина И.А., Ходырева Л.А., Берников А.Н., Куприянов Ю.А., Строганов Р.В. и др. Роль нарушения микробиоты влагалища в патогенезе рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. 2021;(5):40–46. https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.40-46.
22. Michels T.C., Sands J.E. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults. *Am Fam Physician*. 2015;92(9):778–786. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554471.
23. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547–560. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004.
24. Bader M.S., Loeb M., Leto D., Brooks A.A. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med*. 2020;132(3):234–250. https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1680052.
25. Балушкина А.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Современный взгляд на терапию инфекций мочевыводящих путей у беременных. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;8(1):37–40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_terapiyu_infekciy_mochevyvodyaschih_putey_u_beremennyh/.
26. Серов В.Н., Балушкина А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. Особенности и эффективность терапии неосложненного цистита у беременных и родильниц. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):120–124. https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.120-124.
27. Cimolai N., Cimolai T. Nitrofurantoin and pregnancy. *CMAJ*. 2007;176(13):1860–1861. https://doi.org/10.1503/cmaj.1070028.
28. Philipps W., Fietz A.K., Meixner K., Bluhmki T., Meister R., Schaefer C., Padberg S. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomycin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection*. 2020;48(1):57–64. https://doi.org/10.1007/s15010-019-01342-1.
29. Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016;2016:2082693. https://doi.org/10.1155/2016/2082693.
30. Zhanel G.G., Zhanel M.A., Karlowsky J.A. Oral and Intravenous Fosfomycin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020;2020:8513405. https://doi.org/10.1155/2020/8513405.
31. Wang T., Wu G., Wang J., Cui Y., Ma J., Zhu Z. et al. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106018. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106018.
32. Cho Y.H., Jung S.I., Chung H.S., Yu H.S., Hwang E.C., Kim S.O. et al. Antimicrobial susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in health care-associated urinary tract infection: focus on susceptibility to fosfomycin. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(7):1059–1066. https://doi.org/10.1007/s11255-015-1018-9.
33. Keepers T.R., Gomez M., Celeri C., Krause K.M., Biek D., Critchley I. Fosfomycin and Comparator Activity Against Select Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, and *Enterococcus* Urinary Tract Infection Isolates from the United States in 2012. *Infect Dis Ther*. 2017;6(2):233–243. Available at: https://doi.org/10.1007/s40121-017-0150-5.

References

1. Clinical guidelines. Cystitis in women. Moscow; 2021. 28 p. (In Russ.) Available at: https://disuria.ru/_ld/10/1014_kr21N30mz.pdf.
2. Kunin C.M. *Urinary Tract Infections: Detection, Prevention and Management.* 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. Available at: https://archive.org/details/urinarytractinfe00kuni.
3. Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infections. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(11):1028–1037. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429.
4. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–284. https://doi.org/10.1038/nrmicro3432.
5. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. (eds.). *Urology. Russian clinical guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496 p. (In Russ.) Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/rkr%20urology%2009-2016%20r.pdf.
6. Ny S., Edquist P., Dumpis U., Gröndahl-Yli-Hannuksela K., Hermes J., Kling A.M. et al. Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;17:25–34. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004.
7. Karamali M., Shafabakhsh R., Ghanbari Z., Eftekhar T., Asemi Z. Molecular pathogenesis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome based on gene expression. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12301–12308. https://doi.org/10.1002/jcp.28009.
8. Rank E.L., Lodise T., Avery L., Bankert E., Dobson E., Dumyati G. et al. Antimicrobial Susceptibility Trends Observed in Urinary Pathogens Obtained From New York State. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(11):ofy297. https://doi.org/10.1093/ofid/ofy297.
9. Hannan T.J., Hooton T.M., Hultgren S.J. Estrogen and recurrent UTI: what are the facts? *Science Translational Medicine.* 2013;5(190):190fs23. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006423.
10. Jeyabalan A., Lain K.Y. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *The Urologic Clinics of North America*. 2007;34(1):1–6. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2006.10.008.
11. Ipe D.S., Horton E., Ulett G.C. The basics of bacteriuria: strategies of microbes for persist. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:14. https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00014.
12. Marshall K., Hale D. Urinary Tract Infections. *Home Healthcare*. 2017;35(8):448–449. https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000597.
13. Kolman K.B. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Prim Care*. 2019;46(2):191–202. https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.01.001.
14. Rezavand N., Veisi F., Zangane M., Amini R., Almasi A. Association between asymptomatic bacteriuria and pre-eclampsia. *Global Journal of Health Science*. 2015;8(7):235–239. https://doi.org/ 10.5539/gjhs.v8n7p235.
15. Lee A.C., Quaiyum M.A., Mullany L.C., Mitra D.K., Labrique A., Ahmed P. et al. Screening and treatment of maternal genitourinary tract infections in early pregnancy to prevent preterm birth in rural Sylhet, Bangladesh: a cluster randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:326. https://doi.org/10.1186/s12884-015-0724-8.
16. Strizhakov A.N., Miryushchenko M.M., Ignatko I.V., Popova N.G., Florova V.S., Kuznetsov A.S. Prediction of fetal growth restriction in high-risk pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2017;(7):34–44. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.34-44.
17. Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A.J. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2009;22(5):423–427. https://doi.org/10.1080/14767050802360783.
18. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G. et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103–120. https://doi.org/10.1093/cid/ciq257.
19. Tyagi P., Moon C.H., Janicki J., Kaufman J., Chancellor M., Yoshimura N., Chermansky C. Recent advances in imaging and understanding interstitial cystitis. *F1000Res*. 2018;7: F1000 Faculty Rev-1771. https://doi.org/10.12688/f1000research.16096.1.
20. Vazquez J.C., Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(1):CD002256. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002256.pub2.
21. Zaitsev A.V., Apolikhina I.A., Khodyreva L.A., Bernikov A.N., Kupriyanov Yu.A., Stroganov R.V. et al. Role of abnormal vaginal microbiota in the pathogenesis of recurrent lower urinary tract infection: a modern view of the problem. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;(5):40–46. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.40-46.
22. Michels T.C., Sands J.E. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults. *Am Fam Physician*. 2015;92(9):778–786. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554471/.
23. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547–560. https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004.
24. Bader M.S., Loeb M., Leto D., Brooks A.A. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med*. 2020;132(3):234–250. https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1680052.
25. Balushkina A.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Modern view on the treatment of urinary tract infections in pregnant women. *RMZH. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2018;8(1):37–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_terapiyu_infekciy_mochevyvodyaschih_putey_u_beremennyh/.
26. Serov V.N., Balushkina A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. Umbilical cord blood acid-base balance and gas composition in relation to the use of epidural analgesia in vaginal delivery. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(5):120–124. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.120-124.
27. Cimolai N., Cimolai T. Nitrofurantoin and pregnancy. *CMAJ*. 2007;176(13):1860–1861. https://doi.org/10.1503/cmaj.1070028.
28. Philipps W., Fietz A.K., Meixner K., Bluhmki T., Meister R., Schaefer C., Padberg S. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomycin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection*. 2020;48(1):57–64. https://doi.org/10.1007/s15010-019-01342-1.
29. Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016;2016:2082693. https://doi.org/10.1155/2016/2082693.
30. Zhanel G.G., Zhanel M.A., Karlowsky J.A. Oral and Intravenous Fosfomycin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020;2020:8513405. https://doi.org/10.1155/2020/8513405.
31. Wang T., Wu G., Wang J., Cui Y., Ma J., Zhu Z. et al. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106018. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106018.
32. Cho Y.H., Jung S.I., Chung H.S., Yu H.S., Hwang E.C., Kim S.O. et al. Antimicrobial susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in health care-associated urinary tract infection: focus on susceptibility to fosfomycin. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(7):1059–1066. https://doi.org/10.1007/s11255-015-1018-9.
33. Keepers T.R., Gomez M., Celeri C., Krause K.M., Biek D., Critchley I. Fosfomycin and Comparator Activity Against Select Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, and *Enterococcus* Urinary Tract Infection Isolates from the United States in 2012. *Infect Dis Ther*. 2017;6(2):233–243. Available at: https://doi.org/10.1007/s40121-017-0150-5.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Тютюнник В.Л., Кан Н.Е.**
Написание текста – **Тютюнник В.Л., Хачатрян Л.В.**
Сбор и анализ материала – **Тютюнник В.Л., Хачатрян Л.В., Кан Н.Е.**
Статистическая обработка – **Тютюнник В.Л.**
Обзор литературы – **Хачатрян Л.В., Тютюнник В.Л.**
Перевод на английский язык – **Хачатрян Л.В.**
Редактирование – **Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan**

Text development – **Victor L. Tyutyunnik, Lia V. Khachatryan**
Material collection and analysis – **Victor L. Tyutyunnik, Lia V. Khachatryan, Natalia E. Kan**
Statistical processing – **Victor L. Tyutyunnik**
Literature review – **Lia V. Khachatryan, Victor L. Tyutyunnik**
Translation into English – **Lia V. Khachatryan**
Editing – **Natalia E. Kan, Victor L. Tyutyunnik**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

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; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015; SPIN-код: 1963-1359; Authors ID: 213217; tioutiounnik@mail.ru
Кан Наталья Енкыновна, 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; SPIN-код: 5378-8437; Authors ID: 624900; kan-med@mail.ru
Хачатрян Лия Варужановна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; leahkhachatryan@gmail.com

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; 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
Lia V. Khachatryan, Clinical Resident of Obstetrics and Gynecology Department №1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; leahkhachatryan@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-128-137

Оригинальная статья / Original article

Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике

Т.В. Кирсанова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6125-590X, A_Tatya@mail.ru

А.И. Балакирева[2], https://orcid.org/0000-0003-0362-580X, koluvanova@gmail.com

Т.А. Федорова[1], https://orcid.org/0000-0001-6883-4456, tfedorova1@mail.ru

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

[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 11

Резюме

Введение. С учетом того что основной причиной острого повреждения почек (ОПП), возникающего во время беременности или в раннем послеродовом периоде, являются различные варианты тромботических микроангиопатий (ТМА), а само ОПП представляет серьезное акушерское осложнение с риском тяжелых осложнений и смертности у матери и плода, мы оценили особенности поражения почек у пациенток с различными вариантами ТМА при беременности.

Цель исследования. Изучить особенности нефропатии при различных вариантах ТМА, ассоциированных с беременностью.

Материалы и методы. В исследование вошло 313 беременных, рожениц и родильниц, из которых 71 женщина имела аГУС, 124 – HELLP-синдром, 70 – ПЭ различной степени выраженности, также была выделена группа пациенток с более редкими причинами ТМА: ТТП, КАФС и сепсисом (13 пациенток) и 45 пациенток для группы контроля. Были оценены и сопоставлены основные клинические, лабораторные и инструментальные данные, оценивался исход родов. Также пяти пациенткам с аГУС было выполнено гистологическое исследование почек.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного исследования было выявлено, что наиболее тяжелые проявления ТМА в виде поражения органов-мишеней и нефропатии характерны для пациенток с аГУС, где все женщины развивали ОПП, в некоторых случаях с формированием хронической болезни почек. В группе с HELLP-синдромом ОПП было зафиксировано в 39%, однако функция почек быстро восстанавливалась. Обнаружено, что сам факт наличия ОПП свидетельствует о более тяжелом прогнозе не только для самих пациенток, но и для ребенка, являясь основным фактором риска перинатальной смерти. Анализ мочевого осадка и морфологическая картина свидетельствуют о том, что возникающая ишемия почечной ткани в случаях аГУС, HELLP-синдрома и других вариантов ТМА может привести к некрозу канальцев по сравнению с ПЭ.

Наши результаты позволяют предположить, что именно ОПП при HELLP-синдроме является основным фактором риска перинатальной смерти. Увы, такую связь сложно проследить у пациентов с аГУС в связи с тем, что все они имели ОПП.

Выводы. Своевременное распознавание феномена ОПП во всех случаях акушерской ТМА позволяет снизить риски для матери и плода. От ОПП зависит прогноз как для матери, так и для ребенка, а своевременная терапия способна привести к регрессу явлений ОПП и полному восстановлению функции почек.

Ключевые слова: HELLP-синдром, гемолитико-уремический синдром, острое повреждение почек, тромботические микроангиопатии, беременность

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Балакирева А.И., Федорова Т.А. Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике. *Медицинский совет*. 2021;(13):128–137. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-128-137.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of nephropathy in various types of thrombotic microagniopathies in obstetric practice

Tatyana V. Kirsanova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6125-590X, A_Tatya@mail.ru

Alina I. Balakireva[2], https://orcid.org/0000-0003-0362-580X, koluvanova@gmail.com

Tatiana A. Fedorova[1], https://orcid.org/0000-0001-6883-4456, tfedorova1@mail.ru

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

[2] Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. We assessed the features of kidney injury in patients with different types of TMA during pregnancy, taking into consideration the fact that the acute kidney injury (AKI) that occurs during pregnancy or in the early postpartum period is main-

© Кирсанова Т.В., Балакирева А.И., Федорова Т.А., 2021

ly caused by various types of thrombotic microangiopathies (TMA), and AKI itself is a serious obstetric complication with the risk of serious complications and mortality for both mother and fetus.
Objective of the study. To study the features of nephropathy in different types of pregnancy-associated TMA.
Materials and methods. The study included 313 pregnant women, women in childbirth and puerperas, of which 71 women had atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), 124 – HELLP syndrome, 70 – varying degrees of severity of PE, a group of patients with more rare causes of TMA was also identified: TTP, CAPS and sepsis (13 patients) and 45 patients for the control group. We assessed and compared the main clinical, laboratory and instrumental data, and assessed the outcome of labour. Also, histological examination of the kidneys was performed in five patients with aHUS.
Results and discussion. The results of the study have shown that the most severe manifestations of TMA in the form of target organ injury and nephropathy are usually occur in patients with aHUS, where all women developed AKI, in some cases with the formation of chronic kidney disease. In the HELLP syndrome group, AKI was recorded in 39%, but renal function quickly restored. It was found that the very fact of the presence of AKI points to a more unfavourable prognosis not only for the patients themselves, but also for the child, being the main risk factor for perinatal death. The findings of urinary sediment tests and morphological evaluation indicate that the resulting ischemia of the renal tissue in cases of aHUS, HELLP syndrome and other types of TMA can lead to tubular necrosis as compared with PE.
Our results suggest that it is AKI in HELLP syndrome that is the main risk factor for perinatal death. Alas, this relationship is difficult to trace in patients with aHUS, as all of them had AKI.
Conclusions. Timely recognition of the AKI phenomenon in all cases of obstetric TMA can reduce the risks for both mother and fetus. Both the prognosis for mother and the prognosis for child depend on AKI, and timely therapy can lead to a regression of AKI phenomena and the complete restoration of renal function.

Keywords: HELLP syndrome, hemolytic uremic syndrome, acute kidney injury, thrombotic microangiopathies, pregnancy

For citation: Kirsanova T.V., Balakireva A.I., Fedorova T.A. Features of nephropathy in various types of thrombotic microagniopathies in obstetric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):128–137. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-128-137.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП), возникающее во время беременности или в раннем послеродовом периоде, является серьезным акушерским осложнением с риском значительных сопутствующих заболеваний и смертности у матери и плода. Последние данные показывают, что частота ОПП в акушерстве увеличивается [1], хотя расчет истинной частоты ограничен отсутствием четких диагностических критериев ОПП для беременности, ведь гестационные физиологические изменения почечной гемодинамики диктуют необходимость иных цифр для верификации ОПП. А это значит, что истинная ОПП встречается намного чаще.

В течение последних лет регистрируется не только увеличение частоты преэклампсии (ПЭ) и HELLP-синдрома, но и других вариантов тромботических микроангиопатий (ТМА) в акушерской практике, прежде всего тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) и атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). Кроме этого, в связи с ростом септических осложнений в акушерстве, в т. ч. и фульминантных форм, увеличилось количество вторичных ТМА, ассоциированных с инфекцией.

Объединенная группа тромботических микроангиопатий была определена как основная причина ОПП при беременности [1]. При этом длительное время считалось, что почки поражаются только при аГУС [2, 3], тогда как при ТТП и HELLP-синдроме данное осложнение диагностируется казуистически редко [4]. Однако почти 60% пациентов с ТТП развивают ОПП различной степени выраженности, в т. ч. 46% – 3-ю стадию. До 30% из них имеют протеинурию вплоть до нефротического уровня и 45% гемоглобинурию [5]. С HELLP-синдромом несколько сложнее. В одних исследованиях сообщалось об относительно небольшой частоте ОПП при HELLP-синдроме – 7,7–25% [6–10], тогда как другие исследования сообщают о возникновении ОПП в 54–65% случаев [11–14]. По-видимому, HELLP–синдром – важная причина ОПП у беременных, однако это требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучить особенности нефропатии при различных вариантах ТМА, ассоциированных с беременностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 313 женщин, наблюдаемых и консультированных, в т. ч. по каналу телемедицины, в НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ с 2012 по 2021 г. Средний возраст составил 31,52 ± 3,63 года. С учетом того что поражение почек, по всем литературным данным, достигает максимальной выраженности при аГУС, мы разделили наших пациенток на следующие группы.

Первая группа включала пациенток с аГУС и состояла из 71 женщины от 17 до 42 лет, средний возраст 29,7 ±

6,67 года. Диагноз «аГУС» был установлен или на основании уже поставленного диагноза «аГУС» до беременности, или на основании возникновения или прогрессии признаков ТМА после родоразрешения с исключением инфекционного процесса, отрицательными значениями антифосфолипидных антител и при уровне ADAMTS13 более 20%. Пациенткам с признаками вовлечения желудочно-кишечного тракта выполнялось исследование стула на STEC (шига-токсин-продуцирующую *E. coli*), что исключало развитие типичного ГУС.

Вторая группа – 124 пациентки с HELLP-синдромом от 19 до 46 лет, средний возраст 33,12 ± 5,01 года. Данное осложнение беременности было диагностировано согласно критериям Tennessee: тромбоциты < 100 000^9/л, АСТ > 70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л.

Третью группу составили 14 пациенток с другими вариантами ТМА, причиной которых стали и ТТП, и сепсис, и катастрофический антифосфолипидный синдром.

ТТП была диагностирована у 5 пациенток при активности ADAMTS-13 менее 10%. Значения активности ADAMTS-13 варьировали от 1 до 13%, при этом у одной пациентки, у которой исходно уровень составил 13%, он был повторно исследован и составил 8% (уровень от 10 до 20% согласно новым рекомендациям был отнесен к сомнительному и нуждался в повторном исследовании). Сепсис был установлен согласно определению Американского колледжа торакальных врачей и общества интенсивной терапии 1992 г. при наличии синдрома системного воспалительного ответа, определяемого наличием двух или более из следующих симптомов: 1) температура > 38 °C или < 36 °C; 2) тахикардия > 90/мин; 3) частота дыхания > 20/мин или $PaCO_2$ < 32 мм рт. ст.; 4) уровень лейкоцитов > 12 × 10^9/дл или < 4 × 10^9/дл или >10% незрелых форм) в сочетании с неопровержимыми доказательствами инфекции [15]. Все наши пациентки имели тяжелый сепсис в связи с наличием у них признаков тяжелой органной дисфункции, гипоперфузии или гипотензии. В связи с тем что при развитии ТМА во время беременности или в раннем послеродовом периоде проводилось исследование антифосфолипидных антител (АФА), при выявлении значимых титров значимых АФА таким пациенткам верифицировался вероятный катастрофический АФС согласно классификационным критериям Sapporo, принятым на 10-м Международном конгрессе по АФА. Мы решили не выделять отдельно нозологические единицы в связи с малой численностью группы. Средний возраст в третьей группе составил 30,16 ± 1,83 года (от 27 до 32 лет).

Четвертую и пятую группы составляли пациентки с преэклампсией (ПЭ), по 35 женщин в каждой группе – тяжелой (от 22 до 42 лет, средний возраст 32,55 ± 1,55 года) и умеренной (возраст варьировался от 18 до 40 лет, среднее значение 31,77 ± 1,77 года) соответственно. Диагноз преэклампсии был установлен согласно действующим клиническим рекомендациям.

Шестая группа представляла собой группу контроля, куда было включено 35 женщин от 23 до 38 лет с нормально протекающими беременностью и послеродовым периодом без признаков ТМА. Средний возраст в группе контроля составил 31,86 ± 4,96 года.

Поскольку консенсусное определение ОПП при беременности не установлено (физиологические изменения при беременности не учитываются ни в одних из них), мы использовали следующие критерии для диагностики (любой из трех), рекомендованные J. Prakash et al. для диагностики ОПП в акушерской практике: (1) внезапное повышение сывороточного креатинина > 1 мг/дл или 90 мкмоль/л, (2) олигурия/анурия и (3) необходимость диализа [16, 17].

Всем пациенткам выполнялось общеклиническое обследование: клинический анализ крови, мочи, части выполнялось исследование суточной протеинурии, биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, креатинин, калий, кальций, мочевая кислота, показатели коагулограммы, исследование антифосфолипидных антител; 5 пациенткам с аГУС была выполнена нефробиопсия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ исхода беременностей

Самый ранний срок прерывания беременности был зафиксирован у пациентки с уже установленным аГУС ранее и составил 9 нед.: пациентке прервали беременность в связи с рецидивом ТМА с тяжелым поражением почек: повышением креатинина до 923 мкмоль/л и протеинурией до 5,3 г/л, была инициирована заместительная почечная терапия.

Средний срок родоразрешения был меньше в группах с аГУС (31,55 ± 1,56 нед.) и HELLP-синдромом (31,55 ± 1,56 нед.), чем в группе с другими вариантами ТМА (33,94 ± 3,38 нед.). Срок родоразрешения при тяжелой ПЭ составил 32,65 ± 1,22 нед. и был значимо меньше, чем при умеренной ПЭ, – 35,81 ± 0,98 нед.

В контрольной группе средний срок родоразрешения составил 39,05 ± 0,29 нед. Минимальный срок родоразрешения в группе контроля составил 37 нед. в связи с самостоятельно начавшейся родовой деятельностью.

Доля мертворожденности у пациенток с HELLP-синдромом составила 13,7% (19/139) (в раннем неонатальном периоде (1–14-й день после родоразрешения) погибли 5,6% (4/139) младенцев пациенток с HELLP-синдромом в связи с высокой степенью недоношенности). При аГУС и других вариантах ТМА процент мертворожденности составил 17,14% (12/71) и 15,38% (11/71) соответственно. В группах с ПЭ и контрольной все младенцы родились живыми, однако у 3/35 (8,33%) пациенток с тяжелой ПЭ была отмечена гибель ребенка в раннем неонатальном периоде

При оценке параметров живорожденных самые худшие показатели были в группе пациенток с тяжелой ПЭ, где рост и вес ребенка был значимо ниже, чем в других группах (1599,85 ± 198,41 г и 42,00 ± 1,98 см). В группе с HELLP-синдромом весоростовые показатели младенцев были выше (1845,78 ± 170,72 г и 42,50 ± 1,43 см), чем при тяжелой ПЭ, но ниже, чем при других вариантах ТМА (2199,80 ± 607,95 г и 43,60 ± 4,85 см) и аГУС (2338,00 ±

221,46 г и 45,43 ± 2,29 см). Группа пациенток с умеренной ПЭ продемонстрировала лучшие показатели роста и веса (2585,00 ± 297,89 г и 48,50 ± 1,88 см), однако и они были значимо ниже результатов, полученных в группе контроля (3376 ± 158,35 г и 51,1 ± 0,72 см).

Материнские исходы и осложнения

Только в первой группе отмечался летальный исход матери в 12/71 (16,9%) случае.

В 3/71 (4,2%) случае причиной смерти стала острая дыхательная недостаточность, в одном случае верифицирована массивная ТЭЛА, а в остальных – прогрессирующая полиорганная недостаточность с развитием острой сердечно-легочной недостаточности. Все эти пациентки находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), им проводилась заместительная почечная терапия. К сожалению, такие исходы скорее связаны с лавинообразным течением самой ТМА при беременности, отсроченным диагнозом и неверной терапией, нежели с какими-то иными причинами.

Повышение уровня АД было зарегистрировано у всех пациенток, кроме группы контроля. У 21 пациентки в группе HELLP-синдрома были выявлены признаки легочной гипертензии от минимальной до тяжелой степени, у двух – клинически значимый отек легких, у шести были выявлены признаки дилатации полостей сердца со снижением сократительной способности миокарда. У трех пациенток с аГУС были выявлены ишемические изменения в сердце, соответствующие критериям острого коронарного синдрома, у трех были выявлены признаки дилатации полостей сердца со снижением фракции выброса. В группе с аГУС у трех пациенток была подтверждена ТЭЛА, у 13 пациенток верифицирована полисегментарная пневмония. В 17 наблюдениях были выявлены признаки гидроторакса. У 12 пациенток с аГУС зарегистрирован отек легких. В группе с другими вариантами ТМА у двоих пациенток была выявлена легочная гипертензия, причем с признаками гидроперикарда у одной пациентки. Фракция выброса в третьей группе сохранялась в референсном интервале. У 3/14 (23,07%) пациенток были получены рентгенологические данные о пневмонии с признаками гидроторакса, который впоследствии реализовался в отек легких

42/124 (33,87%) пациентки с HELLP-синдромом и 30/71 (42,25%) пациентка с аГУС имели различные неврологические проявления, такие как нарушение восприятия времени и личности, трудности при ориентации в пространстве, сонливость, «туман» перед глазами. В группе с аГУС у 5/71 (3,6%) женщины была выявлена симптоматическая эпилептическая активность и у одной женщины – острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. У 6/71 (4,3%) пациентки с аГУС и у 1 пациентки с HELLP-синдромом было инструментально подтверждено острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. У 8/71 (11,2%) пациентки из первой группы и 2/124 (1,6%) пациенток из второй был диагностирован отек мозга. Поражение органа зрения проявлялось в виде ангиопатии или отека сетчатки и было отмечено у 51,11% всех осмотренных офтальмологом (23 из 45) пациенток из второй группы с формированием отслойки сетчатки в четверти случаев. К сожалению, информации по пациенткам с аГУС значительно меньше, в связи с чем мы их объединили с другими вариантами ТМА: тщательное инструментальное исследование органа зрения было выполнено всего 35 пациенткам, у 18/35 (51,4%) из них выявлены признаки поражения сетчатки, в двух случаях с формированием очагов кровоизлияния на глазном дне и отслойки сетчатки по данным офтальмоскопии (все эти пациентки имели аГУС).

Поражения кожи отмечалось в первых трех группах и было представлено петехиями, гематомами и сетчатым ливедо: в группе с аГУС – у 11/71(15,49%) пациентки, в группе с HELLP-синдромом – 12/124 (9,67%), у 2 пациенток с аГУС ливедо имело генерализованный характер, однако АФА выявлено не было. У одной пациентки с аГУС в связи с длительным пребыванием в ОРИТ сформировался кожно-некротический дефект в виде пролежня. У двух пациенток с аГУС и одной в группе других ТМА по данным УЗДГ вен нижних конечностей был диагностирован тромбоз глубоких вен. У двух пациенток из первой группы был диагностирован мезентериальный тромбоз.

Сводные лабораторные показатели представлены в *таблице*.

Таблица. Лабораторные показатели пациенток, включенных в исследование
Table. Laboratory findings of patients included in the study

	1-я группа (аГУС, n = 71)	2-я группа HELLP-синдром (n = 124)	3-я группа Другие ТМА (n = 13)	4-я группа Тяжелая ПЭ (n = 35)	5-я группа Умеренная ПЭ (n = 35)	6-я группа Контроль (n = 35)
Гемоглобин, г/л	65,38 ± 2,02	88,47 ± 3,53	80,44 ± 11,58	119,05 ± 4,64	117,91 ± 4,63	119,62 ± 3,66
Тромбоциты, $x10^9$ кл/мл	48,46 ± 9,49	91,69 ± 11,01	63,14 ± 33,32	185,27 ± 18,96	205,75 ± 26,89	224,02 ± 18,66
Креатинин, мкмоль/л	375,56 ± 53,56	103,86 ± 9,77	269,06 ± 139,99	73,26 ± 5,55	71,73 ± 6,16	65,86 ± 4,07
АСТ, Ед/л	335,76 ± 126,43	239,64 ± 50,70	230,34 ± 160,43	29,55 ± 5,17	33,04 ± 11,95	21,53 ± 2,47
АЛТ, Ед/л	291,21 ± 148,40	263,73 ± 61,57	164,72 ± 151,57	27,63 ± 5,46	26,01 ± 6,12	16,48 ± 2,43
Протеинурия, г/л	3,96 ± 2,00	2,17 ± 0,42	2,89 ± 1,91	2,09 ± 0,42	1,07 ± 0,29	0,00 ± 0,00

Наибольшая выраженность анемии была зафиксирована в группе пациенток с аГУС, минимальный уровень гемоглобина составил 25 г/л (65,38 ± 2,02 г/л). В группах с HELLP-синдромом и другими вариантами ТМА была зафиксирована анемия средней степени тяжести со средними значениями гемоглобина – 87,71 ± 0,01 и 80,44 ± 11,58 г/л. Также в группах с аГУС и иными вариантами ТМА отмечался шизоцитоз – 1,07 ± 0,4 и 1,03 ± 0,9% соответственно, тогда как в группе с HELLP-синдромом шизоцитоз составил 0,17 ± 0,06%. Самая выраженная тромбоцитопения была зафиксирована в первой группе пациенток – 48,46 ± 9,49 х 10^9 кл/мл, во второй – 63,14 ± 33,32 х 10^9 кл/мл и в третьей – 63,14 ± 33,32 х 10^9 кл/мл. В группах с ПЭ и контрольной группе анемии и тромбоцитопении зафиксировано не было.

Уровень ЛДГ исследовался только в первых трех группах, т. к. не входит в рутинное обследование при беременности. В группе с аГУС его средние значения составили 2 457,23 ± 487,03 Ед/л, в группе с другими вариантами ТМА – 1 902,47 ± 176,85 Ед/л, в группе с HELLP-синдромом – 1 183,73 ± 185,71 ед/л. Признаки цитолиза были выявлены в 1, 2 и 3-й группах, при этом максимальные средние значения были также зарегистрированы в группе с аГУС (АСТ 335,76 ± 126,43 ЕД/л и АЛТ 291,21 ± 148,40 ЕД/л), тогда как в группах с HELLP-синдромом и другими ТМА цитолиз в среднем достигал шестикратной нормы (АСТ во 2-й группе – 239,64 ± 50,70 Ед/л, в 3-й – 230,34 ± 160,43 Ед/л, АЛТ 263,73 ± 61,57 Ед/л и 164,72 ± 151,57 Ед/л соответственно).

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Все пациентки с аГУС имели ОПП различной степени выраженности: 48/124 (39%) пациенток с HELLP-синдромом также соответствовали критериям ОПП и 7/13 (53,2%) в группе с иными вариантами ТМА. В группе с умеренной ПЭ 4 пациентки имели олигурию/повышение креатинина сыворотки выше 90 мкмоль/л, но менее 100 мкмоль/л. Также 4 пациентки с тяжелой ПЭ имели признаки ОПП, при этом максимальный уровень креатинина составил 117 мкмоль/л. Средние значения креатинина были значимо выше у пациенток в первой и третьей группах (375,56 ± 53,56 и 269,06 ± 139,99 мкмоль/л соответственно), при этом 95% (68 из 71) пациенток с диагнозом «аГУС» и 46% (6 из 13) с другими вариантами ТМА потребовались сеансы заместительной почечной терапии, максимально до 13 раз. Одна выжившая пациентка с аГУС достигла терминальной почечной недостаточности, через 2 года ей была выполнена трансплантация почки, функция трансплантата своевременная, признаков отторжения выявлено не было.

В группе с HELLP-синдромом уровень креатинина был в 3,5 раза ниже, чем в группе с аГУС, но также превышал нормальные значения и составил в среднем 103,86 ± 9,77 мкмоль/л. Двум пациенткам проводилась кратковременная заместительная почечная терапия. Все пациентки с HELLP-синдромом полностью восстановили функцию почек к моменту выписки.

Для пациенток из 1–3-й групп было характерно снижение темпа диуреза от анурии до олигурии (10–30 мл/ч), тогда как у пациенток из 4–6-й групп темп диуреза оставался нормальным. В группах с аГУС и HELLP-синдромом у 5% пациенток отмечалась анурия. Максимальное значение креатинина у пациентки с аГУС составило 1078 мкмоль/л. В связи со сложностью оценки показателя суточной протеинурии большинству пациенток с ТМА мы оценивали количество белка в разовой порции мочи. Протеинурия различной степени выраженности отмечалась у всех пациенток, кроме группы контроля.

Максимальные показатели белка в моче были зафиксированы в 1-й и 3-й группах и составили 3,96 ± 2,00 и 2,89 ± 1,91 г/л соответственно. Тогда как во 2, 4 и 5-й группах протеинурия составила 2,17 ± 0,422, 09 ± 0,42 и 1,07 ± 0,29 г/л соответственно.

Интересно отметить, что из 18/124 (22,3%) пациенток с аГУС, у которых, помимо белка, исследовался мочевой осадок, 12/124 (14,9%) имели эритроцитурию различной степени выраженности, а 6 – асептическую лейкоцитурию. В группе пациенток с HELLP-синдромом мочевой осадок исследован всем. Значимая эритроцит- и гемоглобинурия была зарегистрирована у 40/124 (32%), и только у 8/124 (6%) – асептическая лейкоцитурия, что позволяет предположить у них меньшую степень почечной ишемии. В 3-й группе мочевой осадок был исследован только 3 пациенткам, у всех была выявлена минимальная эритроцитурия.

Среди пациенток с HELLP-синдромом и неблагоприятными перинатальными исходами (анте- или ранняя неонатальная смерть) частота развития ОПП достигала 39% (9/23).

Четырем умершим пациенткам с аГУС было выполнено детальное морфологическое исследование ткани почки.

В случае выжившей пациентки в материале нефробиопсии, представленном 35 клубочками, полностью склерозированы оказались 2 (6%), остальные были умеренно увеличены, с диффузным сегментарным эндотелиозом гломерулярных капилляров и частичной ишемией клубочков: субэндотелиальный отек стенок единичных артериол с тотальной обтурацией просвета, а также тотальный острый канальцевый некроз смешанного генеза (ишемический, гемоглобиновый).

В одном случае (смерть произошла от ТЭЛА) в препарате, представленном 2 фрагментами коркового и мозгового слоя и содержащем более 100 клубочков, было выявлено увеличение клубочков в размерах, без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности, с сужением просвета капилляров за счет набухания эндотелиальных клеток без сопутствующей эндотелиальной пролиферации (эндотелиоз), а также выраженное повреждение канальцевого эпителия с его дистрофией, полной либо частичной утратой «щеточной каймы» с неравномерным снижением высоты канальцевого эпителия и отслойкой тубулоцитов от тубулярной базальной мембраны.

Во всех остальных случаях смерть наступила от прогрессии полиорганной недостаточности в связи с генерализованной ТМА. При исследовании препарата почки

у второй пациентки, смерть которой наступила на 40-е сут. после родоразрешения, 20% клубочков находились в состоянии ишемического сморщивания, остальные клубочки – с раскрытыми капиллярными петлями, в приносящих артериолах – фибриноидный некроз интимы, очаговая вакуольная дистрофия эпителия канальцев, в нескольких канальцах зернистые цилиндры, в интерстиции – очаговый периваскулярный фиброз.

У третьей пациентки анализ гистологического материала также позволил выявить наличие ТМА с отеком и отслойкой эндотелия сосудов, увеличением субэндотелиального пространства с формированием в нем аморфного материала и окклюзией просвета сосудов тромбами, содержащими тромбоциты и фибрин. В капиллярах клубочков были выявлены множественные зоны повреждения эндотелия в виде отека эндотелия, множественные тромбы и сладжи эритроцитов. В прилегающей строме кровоизлияния почечные канальцы с выраженными дистрофическими изменениями, зонами некрозов.

У четвертой пациентки, у которой почки макроскопически имели «лоскутный» вид с чередованием зон ишемии и кровоизлияний, выявлены обширные некротические изменения с субтотальным некрозом многих клубочков, очаговые выраженные периваскулярные кровоизлияния. Небольшая очаговая инфильтрация лимфоцитами и гранулоцитами как в строме, так и в стенках лоханок. Эпителий извитых канальцев местами полностью некротизирован, в эпителии прямых канальцев – резкие дистрофические изменения.

Этиотропную терапию экулизумабом получали в качестве лечения 24/71 (34%) пациентка. Такой низкий процент связан с тем, что данный препарат широко начал использоваться для лечения акушерского аГУС в РФ лишь с 2015 г., а с 2019 г. для лечения аГУС стал использоваться биоаналогичный препарат экулизумаба, прошедший полный комплекс клинических исследований [18–20]. Поэтому все пациентки из нашей когорты, у которых диагноз был установлен ранее, не получали терапию. Из них 19 пациенток улучшили функцию почек, однако у 5 из них все же сохранилась почечная дисфункция, соответствующая хронической болезни почек 2–3б-стадии. Среди оставшихся пациентов, получавших только плазмотерапию, только одна пациентка полностью восстановила функцию почек, а две достигли терминальной почечной недостаточности. Надо отметить, что среди 12 умерших пациентов 5 пациентов получали антикомплементарную терапию, однако их смерть была не связана с использованием препарата, а произошла вследствие исходной крайней тяжести состояния с быстропрогрессирующей полиорганной недостаточностью и ТМА.

Всем пациенткам в группе аГУС проводилась инициальная плазмотерапия в режиме обмена. В группе с HELLP-синдромом только 54 пациенткам проводилась терапия плазмообменом. В группе с другими вариантами ТМА 9 женщин, 5 из которых с верифицированным диагнозом ТТП, получали сеансы плазмообмена. К сожалению, точные объемы замещения известны у малого процента больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это крупнейшее на сегодняшний день исследование в нашей стране, посвященное описанию поражения почек при различных вариантах ТМА, не только при аГУС, в акушерской практике. Ранее мы публиковали описание меньшей серии пациенток с HELLP-синдромом [21], однако фокус нашего внимания был не на поражении почек, а на соотношении маркеров преэклампсии, которые в группе HELLP-синдрома оказались значимо меньшими, чем даже при умеренной ПЭ, позволяя предположить особый фенотип болезни и, возможно, то, что ПЭ является не причиной, а лишь триггером для реализации HELLP-синдрома. Наши данные еще раз продемонстрировали тяжесть почечной дисфункции у пациенток с аГУС. Именно в этой группе все пациентки имели признаки ОПП. Наши результаты в целом совпадают с данными группы под руководством Н.Л. Козловской [22], собравшей наибольшую коллекцию аГУС в нашей стране и продемонстрировавшей стадийность различных вариантов ТМА в акушерстве.

Значимость ОПП при HELLP-синдроме длительное время была недооценена. Ранее считалось, что основное отличие HELLP-синдрома и аГУС – это разные органы-мишени: при первом не бывает ОПП, а при втором – поражения печени. Зарегистрированный цитолиз в группе пациенток с аГУС, который в полтора раза превышал средние показатели АЛТ и АСТ при HELLP-синдроме, позволил еще раз подтвердить возможность поражения печени при аГУС и предположить, что цитолиз является одним из основных проявлений любых ТМА. Схожие значения ферментов печени были получены нашими зарубежными коллегами в серии акушерского аГУС, состоявшей из 49 родильниц [2].

По данным литературы, частота ОПП при HELLP-синдроме варьирует в широком диапозоне от 7,7 до 60% [6–9, 23]. В нашей когорте ОПП зарегистрировано у 39% женщин с синдромом HELLP, при этом мы четко различали аГУС и HELLP-синдром, и если после родоразрешения не происходило регресса ТМА в течение 48–72 ч, то диагноз пересматривался. Это важное дополнение, т. к. в процитированных исследованиях такого пересмотра не проводилось, и вполне возможно, что случаи аГУС были ошибочно приняты за HELLP-синдром. Отсутствие пересмотра в процитированных исследованиях косвенно подтверждает и то, что в нашей группе пациенток с HELLP-синдромом не было летальных исходов, однако в китайском отчете, где частота ОПП при HELLP-синдроме достигает 60%, сообщается о связи ОПП с материнской смертностью, что позволяет сделать вывод о том, что ОПП является независимым фактором риска неблагоприятных материнских исходов при всех вариантах ТМА, не только при HELLP-синдроме [12]. Такая связь была отмечена еще одним из пионеров описания HELLP-синдрома – B. Sibai, однако на тот момент широкого распространения понимания аГУС в акушерской практике не было [24]. Эта связь является важной еще и в связи с тем, что частота ОПП

при аГУС достигает 100%, и, по-видимому, уже этим объясняется высокая летальность в этой группе. Опять же, по данным литературы, общая смертность при HELLP-синдроме колеблется от 0 до 12% среди всех женщин с HELLP-синдромом [6–8, 11] и от 12 до 34% среди тех, у кого были признаки ОПП [8, 10, 25, 26]. Очевидным представляется вывод о том, что сам факт наличия ОПП свидетельствует о более тяжелом прогнозе, а прогрессия ОПП даже при положительной гематологической динамике после родоразрешения все же диктует необходимость пересмотра диагноза.

Любопытной находкой стала связь перинатальной смертности и ОПП у пациенток с HELLP-синдромом. Среди всех пациенток с неблагоприятными исходами беременности 9 (39,1%) имели признаки ОПП различной степени выраженности. Наши данные в целом соответствуют данным литературы, в которых общий процент перинатальной смертности составляет 7–26,1% при всех вариантах HELLP-синдрома [9] и 26,1–34% при HELLP-синдроме с ОПП [26]. A. Gul et al. обнаружили, что перинатальная смертность у пациентов с HELLP-синдромом напрямую связана с тяжестью поражения почек. В этом исследовании перинатальная смертность составила 11,8% среди пациентов с креатинином < 176,8 мкмоль/л, в то время как большие значения креатинина увеличивали неблагоприятные исходы до 37,5%. Наши результаты также позволяют предположить, что именно ОПП при HELLP-синдроме является основным фактором риска перинатальной смерти. Увы, такую связь сложно проследить у пациентов с аГУС в связи с тем, что все они имели ОПП.

Другой интересной находкой нашего исследования стало обнаружение эритроцит- и асептической лейкоцитурии у пациентов с HELLP-синдромом и аГУС. Обычно мочевой осадок при аГУС не исследуется в связи с тем, что чаще всего такие пациенты анурични, а вот пациенты с HELLP-синдромом и ТТП значимо реже развивают олигоанурию. В отличие от поражения почек при аГУС, клинические, биологические и патофизиологические аспекты повреждения почек при HELLP-синдроме и ТТП практически не охарактеризованы. Помимо самой ТМА, наличие гемолиза, ишемия канальцев, а также большая вариабельность артериального давления могут вносить вклад в ОПП у этих пациентов.

Интересно, что, по данным литературы, мочевой осадок активно изучался только у пациентов с ТТП. Оказалось, что гематурия часто встречается при ТТП, как и протеинурия. Напротив, ОПП с выраженной азотемией, перегрузкой жидкостью, гипертонией и потребностью в диализе встречается гораздо реже. В 4 сериях больных с ТТП различные признаки ОПП были зафиксированы у 1 из 18, 3 из 31, 0 из 50 и 0 из 16 случаев [27–30]. Во всех этих сообщениях почти половина пациентов имела эритроцит- и гемоглобинурию, а треть – протеинурию вплоть до нефротического уровня и лейкоцитурию [5]. По-видимому, это отчасти напоминает поражение почек при другом заболевании с гемолизом, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, когда чувствительные к ишемии канальцы дополнительно повреждаются свободным гемоглобином [31–34], ведь, как известно, у больных с поражением печени гаптоглобина может не хватать на утилизацию этого продукта распада эритроцитов. По-видимому, этим же можно объяснить эритроцитурию и при других вариантах ТМА. Свободный гемоглобин, не успевший связаться с гаптоглобином, свободно проходит через базальную мембрану, однако в канальцах происходит образование гемоглобиновых слепков, что приводит к повреждению эпителиоцитов почечных канальцев, усугубляет их ишемию и может привести к последующему острому гемоглобинурийному канальцевому некрозу [31, 33]. По-видимому, это некая первая стадия повреждения почек, о чем свидетельствует результат морфологического посмертного исследования пациентки, умершей от аГУС, где были выявлены признаки выраженного повреждения канальцевого эпителия с его дистрофией и утратой «щеточной каймы». Все остальные пациентки также имели различную степень выраженности повреждения канальцев, что подтверждает важный компонент ишемии и действия свободного гемоглобина у них.

В группе с ПЭ мочевой осадок оставался пустым. Эта наша находка подтверждает, что возникающая в результате ишемии почечной ткани в случаях аГУС, HELLP-синдрома и других вариантов ТМА более тяжелая и может привести к некрозу канальцев.

ОПП при HELLP может быть достаточно тяжелым, чтобы потребовать заместительной почечной терапии, но, по данным литературы, у большинства пациентов функция почек быстро восстанавливается [35]. В нашей когорте на момент выписки ни у кого не было остаточных явлений ОПП.

ВЫВОДЫ

Только антикомплементарная терапия приводила к значимому восстановлению функции почек у пациенток с аГУС, что согласуется с данными литературы: в отсутствие антикомплементарной терапии более 50% в последующем достигали диализа, а более 25% нуждались в трансплантации почки. Также, согласно данным литературы, изолированная плазмотерапия, которая должна использоваться в качестве терапии первой линии при аГУС, может не «спасти» почечную функцию, несмотря на достижение гематологической ремиссии, особенно если начало лечения было отсрочено и произошло ишемическое поражение канальцев. Именно поэтому важным аспектом представляется своевременное распознавание феномена ОПП во всех случаях акушерской ТМА. От ОПП зависит прогноз как для матери, так и для ребенка, а своевременная терапия способна привести к регрессу явлений ОПП и полному восстановлению функции почек.

Поступила / Received 30.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2021
Принята в печать / Accepted 15.09.2021

Список литературы

1. Rao S., Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Rep*. 2018;3(2):247–257. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.011.
2. Naqvi R. Hemolytic Uremic syndrome associated with pregnancy: Outcome from acute Kidney Injury. *Pak J Med Sci*. 2020;36(6):1153–1157. https://doi.org/10.12669/pjms.36.6.2931.
3. Haroon F., Murtaza F., Dhrolia Qureshi R., Imtiaz S., Ahmed A. Frequency of Pregnancy-Related Complications Causing Acute Kidney Injury in Pregnant Patients at a Tertiary Care Hospital. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2019;30(1):194–201. Available at: https://www.sjkdt.org/text.asp?2019/30/1/194/252910.
4. Bruel A., Kavanagh D., Norris M., Delmas Y., Wong E.K., Bresin E. et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1237–1247. Available at: https://doi.org/10.2215/CJN.00280117.
5. Zafrani L., Mariotte E., Darmon M., Canet E., Merceron S., Boutboul D. et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):380–389. https://doi.org/10.1111/jth.12826.
6. Erdemoğlu M., Kuyumcuoğlu U., Kale A., Akdeniz N. Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2019;37(3):213–216. Available at: https://ceog.imrpress.com/EN/Y2010/V37/I3/213.
7. Gedik E., Yücel N., Sahin T., Koca E., Colak Y.Z., Togal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36(1):21–29. https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1218505.
8. Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I., Salama M., Mercer B.M., Friedman S.A. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(4):1000–1006. https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90043-i.
9. Gul A., Aslan H., Cebeci A., Polat I., Ulusoy S., Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Renal Fail*. 2004;26(5):557–562. https://doi.org/10.1081/jdi-200031750.
10. Martínez de Ita A.L., García Cáceres E., Helguera Martínez A.M., Cejudo Carranza E. Acute renal insufficiency in HELLP syndrome. *Ginecol Obstet Mex*. 1998;66:462–468. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823704/.
11. Abraham K.A., Connolly G., Farrell J., Walshe J.J. The HELLP syndrome, a prospective study. *Renal Fail*. 2001;23(5):705–713. https://doi.org/10.1081/jdi-100107367.
12. Huang C., Chen S. Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: a retrospective study in a single center. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):146. https://doi.org/10.1186/s12882-017-0551-4.
13. Selçuk N.Y., Odabas A.R., Cetinkaya R., Tonbul H.Z., San A. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989–1999). *Renal Fail*. 2000;22(3):319–327. https://doi.org/10.1081/jdi-100100875.
14. Drakeley A.J., Le Roux P.A., Anthony J., Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(2):253–256. https://doi.org/10.1067/mob.2002.120279.
15. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864–874. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1597042.
16. Prakash J., Pant P., Prakash S., Sivasankar M., Vohra R., Doley P.K. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol*. 2016;26(4):262–267. https://doi.org/10.4103/0971-4065.161018.
17. Prakash J., Ganiger V.C. Acute Kidney Injury in Pregnancy-specific Disorders. *Indian J Nephrol*. 2017;27(4):258–270. https://doi.org/10.4103/0971-4065.202406.
18. 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 нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):77–84. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000818.
19. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., 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. https://doi.org/10.1182/blood-2019-125693.
20. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Davydkin I., Korobkin A., Shamrai V. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol*. 2021. https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7.
21. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Колыванова А.И., Шмаков Р.Г. HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности и дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза. *Акушерство и гинекология*. 2018;(7):46–55. https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.46-55.
22. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Демьянова К.А. Поздние осложнения беременности как триггеры акушерского атипичного гемолитико уремического синдрома. *Нефрология и диализ*. 2020;22(2):198–209. https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-2-198-209.
23. Sabau L., Terriou L., Provot F., Fourrier F., Roumier C., Caron C. et al. Are there any additional mechanisms for haemolysis in HELLP syndrome? *Thrombosis Res*. 2016;142:40–43. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.03.014.
24. Sibai B.M., Barton J.R. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):514.e1–514.e9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.021.
25. Randeree I.G., Czarnocki A., Moodley J., Seedat Y.K., Naiker I.P. Acute renal failure in pregnancy in South Africa. *Renal Fail*. 1995;17(2):147–153. https://doi.org/10.3109/08860229509026251.
26. Sibai B.M., Ramadan M.K. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(6):1682–1690. https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90678-c.
27. Vesely S.K., George J.N., Lämmle B., Studt J.D., Alberio L., El-Harake M.A., Raskob G.E. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*. 2003;102(1):60–68. https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0193.
28. Raife T., Atkinson B., Montgomery R., Vesely S., Friedman K. Severe deficiency of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) activity defines a distinct population of thrombotic microangiopathy patients. *Transfusion*. 2004;44(2):146–150. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.00626.x.
29. Zheng X.L., Kaufman R.M., Goodnough L.T., Sadler J.E. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103(11):4043–4049. https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-4035.
30. Coppo P., Bengoufa D., Veyradier A., Wolf M., Bussel A., Millot G.A. et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(4):233–244. https://doi.org/10.1097/01.md.0000133622.03370.07.
31. Nair R.K., Khaira A., Sharma A., Mahajan S., Dinda A.K. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(2):471–475. https://doi.org/10.1007/s11255-008-9356-5.
32. Hothi D.K., Bass P., Morgan M., Acharya J., Humphries S.E., Gilbert R.D. Acute renal failure in a patient with paroxysmal cold hemoglobinuria. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(4):593–596. https://doi.org/10.1007/s00467-006-0352-7.
33. Pollard T.D., Weiss I.W. Acute tubular necrosis in a patient with march hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1970;283(15):803–804. https://doi.org/10.1056/NEJM197010082831509.
34. Qian Q., Nath K.A., Wu Y., Daoud T.M., Sethi S. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(4):780–784. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.025.
35. Ye W., Shu H., Yu Y., Li H., Chen L., Liu J., Li X.M. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(7):1199–1206. https://doi.org/10.1007/s11255-019-02111-7.

References

1. Rao S., Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Rep*. 2018;3(2):247–257. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.011.
2. Naqvi R. Hemolytic Uremic syndrome associated with pregnancy: Outcome from acute Kidney Injury. *Pak J Med Sci*. 2020;36(6):1153–1157. https://doi.org/10.12669/pjms.36.6.2931.
3. Haroon F., Murtaza F., Dhrolia Qureshi R., Imtiaz S., Ahmed A. Frequency of Pregnancy-Related Complications Causing Acute Kidney Injury in Pregnant Patients at a Tertiary Care Hospital. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2019;30(1):194–201. Available at: https://www.sjkdt.org/text.asp?2019/30/1/194/252910.
4. Bruel A., Kavanagh D., Norris M., Delmas Y., Wong E.K., Bresin E. et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1237–1247. Available at: https://doi.org/10.2215/CJN.00280117.
5. Zafrani L., Mariotte E., Darmon M., Canet E., Merceron S., Boutboul D. et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocyto-

penic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):380–389. https://doi.org/10.1111/jth.12826.
6. Erdemoğlu M., Kuyumcuoğlu U., Kale A., Akdeniz N. Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2019;37(3):213–216. Available at: https://ceog.imrpress.com/EN/Y2010/V37/I3/213.
7. Gedik E., Yücel N., Sahin T., Koca E., Colak Y.Z., Togal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36(1):21–29. https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1218505.
8. Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I., Salama M., Mercer B.M., Friedman S.A. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(4):1000–1006. https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90043-i.
9. Gul A., Aslan H., Cebeci A., Polat I., Ulusoy S., Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Renal Fail*. 2004;26(5):557–562. https://doi.org/10.1081/jdi-200031750.
10. Martínez de Ita A.L., García Cáceres E., Helguera Martínez A.M., Cejudo Carranza E. Acute renal insufficiency in HELLP syndrome. *Ginecol Obstet Mex*. 1998;66:462–468. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823704/.
11. Abraham K.A., Connolly G., Farrell J., Walshe J.J. The HELLP syndrome, a prospective study. *Renal Fail*. 2001;23(5):705–713. https://doi.org/10.1081/jdi-100107367.
12. Huang C., Chen S. Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: a retrospective study in a single center. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):146. https://doi.org/10.1186/s12882-017-0551-4.
13. Selçuk N.Y., Odabas A.R., Cetinkaya R., Tonbul H.Z., San A. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989–1999). *Renal Fail*. 2000;22(3):319–327. https://doi.org/10.1081/jdi-100100875.
14. Drakeley A.J., Le Roux P.A., Anthony J., Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(2):253–256. https://doi.org/10.1067/mob.2002.120279.
15. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864–874. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1597042.
16. Prakash J., Pant P., Prakash S., Sivasankar M., Vohra R., Doley P.K. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol*. 2016;26(4):262–267. https://doi.org/10.4103/0971-4065.161018.
17. Prakash J., Ganiger V.C. Acute Kidney Injury in Pregnancy-specific Disorders. *Indian J Nephrol*. 2017;27(4):258–270. https://doi.org/10.4103/0971-4065.202406.
18. Ptushkin V.V., Kulagin A.D., Lukina E.A., Davydkin I.L., Konstantinova T.S., Shamrai V.S. 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.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000818.
19. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., 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. https://doi.org/10.1182/blood-2019-125693.
20. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Davydkin I., Korobkin A., Shamrai V. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol*. 2021. https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7.
21. Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Kolyvanova A.I., Shmakov R.G. HELLP-syndrome: its clinical and laboratory features and imbalance of placental angiogenic factors. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(7):46–55. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.46-55.
22. Korotchaeva Y.V., Kozlovskaya N.L., Shifman E.M., Demyanova K.A. Late pregnancy complications as a triggers of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2020;22(2):198–209. (In Russ.) https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-2-198-209.
23. Sabau L., Terriou L., Provot F., Fourrier F., Roumier C., Caron C. et al. Are there any additional mechanisms for haemolysis in HELLP syndrome? *Thrombosis Res*. 2016;142:40–43. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.03.014.
24. Sibai B.M., Barton J.R. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):514.e1–514.e9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.021.
25. Randeree I.G., Czarnocki A., Moodley J., Seedat Y.K., Naiker I.P. Acute renal failure in pregnancy in South Africa. *Renal Fail*. 1995;17(2):147–153. https://doi.org/10.3109/08860229509026251.
26. Sibai B.M., Ramadan M.K. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(6):1682–1690. https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90678-c.
27. Vesely S.K., George J.N., Lämmle B., Studt J.D., Alberio L., El-Harake M.A., Raskob G.E. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*. 2003;102(1):60–68. https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-01-0193.
28. Raife T., Atkinson B., Montgomery R., Vesely S., Friedman K. Severe deficiency of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) activity defines a distinct population of thrombotic microangiopathy patients. *Transfusion*. 2004;44(2):146–150. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.00626.x.
29. Zheng X.L., Kaufman R.M., Goodnough L.T., Sadler J.E. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103(11):4043–4049. https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-4035.
30. Coppo P., Bengoufa D., Veyradier A., Wolf M., Bussel A., Millot G.A. et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(4):233–244. https://doi.org/10.1097/01.md.0000133622.03370.07.
31. Nair R.K., Khaira A., Sharma A., Mahajan S., Dinda A.K. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(2):471–475. https://doi.org/10.1007/s11255-008-9356-5.
32. Hothi D.K., Bass P., Morgan M., Acharya J., Humphries S.E., Gilbert R.D. Acute renal failure in a patient with paroxysmal cold hemoglobinuria. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(4):593–596. https://doi.org/10.1007/s00467-006-0352-7.
33. Pollard T.D., Weiss I.W. Acute tubular necrosis in a patient with march hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1970;283(15):803–804. https://doi.org/10.1056/NEJM197010082831509.
34. Qian Q., Nath K.A., Wu Y., Daoud T.M., Sethi S. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(4):780–784. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.025.
35. Ye W., Shu H., Yu Y., Li H., Chen L., Liu J., Li X.M. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(7):1199–1206. https://doi.org/10.1007/s11255-019-02111-7.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Кирсанова Т.В.**
Написание текста – **Кирсанова Т.В., Балакирева А.И.**
Обзор литературы – **Кирсанова Т.В., Федорова Т.А.**
Перевод на английский язык – **Балакирева А.И.**
Анализ материала – **Балакирева А.И., Кирсанова Т.В.**
Статистическая обработка – **Балакирева А.И.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatyana V. Kirsanova**
Text development – **Tatyana V. Kirsanova, Alina I. Balakireva**
Literature review – **Tatyana V. Kirsanova, Tatiana A. Fedorova**
Translation into English – **Alina I. Balakireva**
Material analysis – **Alina I. Balakireva, Tatyana V. Kirsanova**
Statistical processing – **Alina I. Balakireva**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

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
Балакирева Алина Игоревна, аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 11; koluvanova@gmail.com
Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tfedorova1@mail.ru

Information about the authors:

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
Alina I. Balakireva, Postgraduate Student of the Department of Internal Medicine of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 27, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia; koluvanova@gmail.com
Tatiana A. Fedorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Transfusiology and Extracorporeal Hemocorrection, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tfedorova1@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-138-143

Обзорная статья / Review article

Плацентарный мозаицизм и осложнения беременности

А.А. Сивик[1], https://orcid.org/0000-0003-0221-5710, svk.anastasia@gmail.com
Н.К. Тетруашвили[2]✉, https://orcid.org/0000-0002-9201-2281, tetrauly@mail.ru

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

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

Резюме

Своевременная диагностика хромосомных анеуплоидий играет важную роль в определении правильной тактики ведения беременности. В данной статье изложены современные представления о вероятности возникновения акушерской патологии в зависимости от количества клеток, имеющих генетическую аберрацию, в частности в плаценте. К подобным акушерским осложнениям относят задержку роста плода, преждевременные роды, некоторые формы преэклампсии. В статье описаны методы пренатального обследования, позволяющие своевременно получить информацию о развитии плода и о прогнозе осложнений беременности, в частности, неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг как новый метод, имеющий свои преимущества и ограничения, основанный на анализе ДНК плацентарного происхождения, а также освещены другие новейшие методы диагностики, позволяющие получать более точную информацию о плацентарном мозаицизме и развитии патологии. Нами проанализированы публикации за последние 10 лет, посвященные факторам, ответственным за формирование плацентарного мозаицизма, методам пренатальной диагностики, необходимым для корректной постановки диагноза, и вероятности возникновения акушерской патологии в случае пролонгирования беременности, осложненной генетическими аберрациями. Исследования зарубежных авторов подтверждают прямую зависимость вероятности возникновения акушерской патологии от количества клеток, имеющих генетическую аберрацию. В соответствии с приведенными результатами исследований справедливо отметить, что плацентарная недостаточность может наблюдаться в любом случае генетической аберрации, особенно если в патологический процесс вовлечен большой объем клеток на раннем этапе дифференцировки. Кроме того, освещен вопрос о необходимости тщательной пренатальной диагностики с целью предупреждения развития патологии беременности, в том числе с помощью применения новейших технологий и минимизации использования инвазивных методов.

Ключевые слова: ограниченный плацентарный мозаицизм, анеуплоидия, трисомия, свободная фетальная ДНК, беременность, скрининг, неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг

Благодарности: исследование выполнено по теме 16-А21 госзадания «Разработка системы прогнозирования осложнений и исходов беременностей у женщин с привычным выкидышем».

Для цитирования: Сивик А.А., Тетруашвили Н.К. Плацентарный мозаицизм и осложнения беременности. *Медицинский совет*. 2021;(13):138–143. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-138-143.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Placental mosaicism and complications of pregnancy

Anastasia A. Sivik[1], https://orcid.org/0000-0003-0221-5710, svk.anastasia@gmail.com
Nana K. Tetruashvili[2]✉, https://orcid.org/0000-0002-9201-2281, tetrauly@mail.ru

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

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

Abstract

Timely diagnosis of chromosomal aneuploidies plays an important role in determining the proper approach to the management of pregnancy. This article outlines the current ideas on the likelihood of occurrence of obstetric pathology, depending on the number of cells with genetic aberration, especially in the placenta. Such obstetric complications include fetal growth retardation, premature birth, and some forms of preeclampsia. The article describes the prenatal examination techniques, which help obtain timely information about the development of the fetus and predict pregnancy complications, more specifically, non-invasive prenatal DNA screening as a new technique with its advantages and limitations, based on the analysis of DNA of placental origin. It also highlights other latest diagnostic tools that allow to get more accurate information about placental mosaicism and the development of pathology.

We have reviewed publications over the past 10 years, which are devoted to the factors responsible for the formation of placental mosaicism, the prenatal diagnostic procedures required for an accurate diagnosis, and the likelihood of obstetric pathology in case of prolonged pregnancy complicated by genetic aberrations.

Foreign studies confirm the direct dependence of the likelihood of obstetric pathology on the number of cells with genetic aber-

© Сивик А.А., Тетруашвили Н.К., 2021

ration. In accordance with the above study results, it would be only right to note that placental insufficiency can be observed in any case of genetic aberration, especially if a large volume of cells is involved in the pathological process at an early stage of differentiation. In addition, the article discusses the issue of need of thorough prenatal diagnosis to prevent the development of pregnancy pathology, including the use of the latest technologies and minimizing invasive methods.

Key words: confined placental mosaicism, aneuploidy, free fetal DNA, trisomy, pregnancy, screening, non-invasive prenatal DNA screening

Acknowledgments. The study was conducted on the topic of the State Assignment – *Development of a system for predicting pregnancy complications and outcomes in women with recurrent miscarriage,* topic 16-A21.

For citation: Sivik A.A., Tetruashvili N.K. Placental mosaicism and complications of pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(13):138–143. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-138-143.

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

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика различных генетических патологий имеет важное значение в прогнозировании плацента-ассоциированных осложнений и в определении правильной тактики ведения беременности. В частности, представляется возможным прогнозировать задержку роста плода, вероятность возникновения преждевременных родов, антенатальную гибель, а также выраженную в разной степени плацентарную недостаточность в зависимости от детерминант и количества клеток, вовлеченных в патологический процесс.

В данной работе мы провели обзор публикаций, посвященных факторам, ответственным за формирование плацентарного мозаицизма, методам пренатальной диагностики, необходимых для корректной постановки диагноза, и вероятности возникновения акушерской патологии в случае пролонгирования беременности, осложненной генетическими аберрациями. В статье освещены исследования зарубежных авторов за последние 10 лет, а также основные нерешенные вопросы, касающиеся данной патологии.

В зависимости от количества и локализации аномальных клеток возможно определение прогноза беременности, родов, а также выбора правильной тактики диагностики, ведения и родоразрешения. Данная патология имеет большое значение в отношении здоровья не только плода, но и матери, поэтому заслуживает отдельного внимания в акушерской практике.

Эта тема требует более широкого изучения и диагностических возможностей, способных уменьшить риски патологии и предупредить их развитие. Необходимость тщательного подхода к выявлению хромосомных аномалий бесспорна и требует дальнейших исследований и систематизации уже полученных данных. Важно понимать, что минимизация инвазивных вмешательств в период пренатального развития и автоматизация методов диагностики позволят уменьшить риск осложнений беременности. Это, в свою очередь, предупредит возникновение акушерской патологии.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО МОЗАИЦИЗМА

Ограниченный плацентарный мозаицизм (Confined Placental Mosaicism – CPM) является одним из типов хромосомной патологии пренатального периода, характеризующийся тканеспецифичной локализацией. В зависимости от того, какие детерминанты эмбриогенеза затронуты, выделяют 3 типа CPM. В случае локализации хромосомной аномалии в цитотрофобласте, в экстраэмбриональной мезодерме или в обеих структурах одновременно при нормальном кариотипе плода говорят о I, II и III типе соответственно [1–5].

Большую роль в распределении аномальной клеточной линии играет стадия эмбриогенеза, на которой происходит либо нерасхождение хромосом, либо мутация, возникшая *de novo*, которые могут прогрессировать или корректироваться на более позднем этапе дифференцировки. Более высокий риск возникновения акушерской патологии при мейотической аберрации подтвержден рядом исследований, в то время как митотические ошибки, по мнению ряда авторов, оказывают менее существенное воздействие на течение беременности [6, 7].

СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ С ПАТОЛОГИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Было выявлено, что CPM I типа, как и CPM II типа в наименьшей степени связаны с нарушением развития эмбриона. Напротив, при CPM III типа период пренатального развития характеризуется менее благоприятным течением [8, 9].

J. Toutain et al. выявили, что беременности с CPM II и III типа заканчивались преждевременными родами до 37-й и 33-й недель [9] с массой тела новорожденных менее 10 и 3 процентилей соответственно [8, 10]. В других исследованиях показана роль CPM II и III типов при выкидышах, антенатальной гибели плода и синдроме задержки роста плода [11, 12]. В то же время в случаях CPM I и II типа значительных различий с кон-

трольной группой не наблюдалось [13], в отличие от СРМ III типа, достоверно связанного с реализацией акушерской патологии (преждевременные роды – 56%, p < 0,001; синдром задержки роста плода – 74%, p < 0,001; неблагоприятный перинатальный исход – 35%, p < 0,01) [9].

По статистике около 3–5% беременностей осложняются генетическими дефектами, ограниченными плацентой, плодом или носящими генерализованный характер [14]. Из всех возможных аберраций чаще всего диагностируют анеуплоидии, из них наиболее распространенными являются трисомия по 13-й (синдром Патау), 18-й (синдром Эдвардса), 21-й (синдром Дауна) хромосомам и моносомия по X хромосоме (синдром Шерешевского – Тернера). Микродефекты встречаются гораздо реже, диагностируются во II, III триместрах беременности или после рождения и в большинстве случаев совместимы с жизнью [2, 5, 14].

Трисомии по 2-й, 8-й, 15-й, 16-й и 22-й хромосомам вызывают раннюю эмбриональную летальность, а по 1-й, 5-й, 6-й, 11-й и 19-й встречаются реже всех остальных даже в абортивном материале, что свидетельствует об их большой морфогенетической значимости в онтогенезе. Количественные аберрации по 3-й, 4-й, 7-й, 9-й, 10-й, 12-й, 14-й, 17-й, 20-й хромосомам связаны с осложнениями беременности, поддающимися пролонгированию [1, 8, 15–17].

В диагностике генетической патологии наибольшее внимание уделяется распространенным трисомиям. Важнейшими показателями при скрининге хромосомных анеуплоидий (ХА) являются определение концентрации β-ХГЧ (бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека), PAPP-A (ассоциированного с беременностью протеина А плазмы) и толщины воротникового пространства [9, 12, 18]. Также отдельного внимания заслуживает возраст матери, коррелирующий с высокой вероятностью появления ХА. Так, например, риск любой хромосомной патологии плода у беременных женщин в возрасте 20 лет составляет 1 : 525, 30 лет – 1 : 384, 40 лет – 1 : 62 [14, 19–21].

Исследования зарубежных авторов подтверждают прямую зависимость вероятности возникновения акушерской патологии от количества клеток, имеющих генетическую аберрацию. Соответственно, было бы справедливо сказать, что плацентарная недостаточность может наблюдаться в любом случае генетической мутации, особенно если в патологический процесс вовлечен большой объем клеток на раннем этапе дифференцировки.

К наиболее изученным редким хромосомным аномалиям относят трисомию по 16-й хромосоме (Т16). Так, исследование, проведенное датскими авторами за период с 1990 по 2013 гг., показало, что в 68% случаев при плацентарном мозаицизме по 16-й хромосоме был отмечен неблагоприятный исход беременности: от ранних потерь беременности до антенатальной гибели плода и диагностированных антенатально пороков развития. В то же время 32% детей с плацентарным мозаицизмом Т16 родились в срок, с нормальными массо-ростовыми показателями и здоровыми [14]. Одновременно с этим Т16 является наиболее показательной со стороны развития возможной акушерской патологии.

В последних исследованиях J. Toutain et al., F.R. Grati et al. предположили, что количество и локализация аберрантных клеток почти всегда определяют течение беременности, особенно если они обнаруживаются в образцах цитотрофобласта [8, 9]. Исключение составил случай рождения ребенка с процентилем массы тела более 90% (уровни аномальных клеток в цитотрофобласте и мезенхиме – 76 и 29% соответственно) [9].

В первом исследовании наблюдалась связь высокой концентрации клеток (40% и более в обеих детерминантах) с преэклампсией (8,3%), задержкой роста плода (16,7%), низкой массой тела (27,3%) и ранним гестационным сроком при рождении (22,2%).

В исследовании 2020 г. плацентарный мозаицизм Т16 был ассоциирован с задержкой роста плода менее 3 процентиля (P = 0,007) и преждевременными родами (P = 0,029). Для других трисомий подобной достоверной связи с осложнениями беременности выявить не удалось [8].

J. Grati et al. сделали акцент на сравнении полученных результатов с более ранними публикациями. Результаты упомянутого исследования 2020 г. и обзора 2006 г. дают возможность оценить разницу в течении беременности, осложненной плацентарным мозаицизмом: частота преждевременных родов 32 – против 37%, преэклампсии – 16 против 24%, пороков развития плода 20 – против 22%, в то время как нормальный исход наблюдался в 32 против 20% случаев [8, 22]. Также в данных исследованиях не в первый раз упоминается о высокой концентрации сэ-ДНК (свободной эмбриональной дезоксирибонуклеиновой кислоты), уровня ХГЧ и низкой концентрации PAPP-A в качестве предвестников акушерской патологии. Эти факторы необходимо учитывать для выбора правильной тактики ведения и диагностики возможных осложнений любой беременности.

Если плацентарная недостаточность, задержка роста и преждевременные роды представляют угрозу в большей степени для плода, то внезапно возникающая отслойка плаценты и преэклампсия имеют решающее значение не только для плода/новорожденного, но и для матери. Несмотря на то что преэклампсия и отслойка плаценты могут развиваться внезапно, выявление плацентарного мозаицизма может служить предиктором столь грозных акушерских осложнений [23, 24].

Диагностика генетической патологии имеет значение не только в ведении осложненной беременности, но и в технологиях экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Многие работы в этой области подтверждают прямую зависимость неблагоприятных исходов от процентного соотношения аберрантных и эуплоидных клеток эмбриона [25–27]. Высокая доля последних подразумевает лучший прогноз, низкую вероятность возникновения акушерской патологии в дальнейшем и возможную регрессию пролиферации анеуплоидных клеток.

Согласно зарубежным протоколам мозаичными считаются эмбрионы, доля аберрантных клеток которых составляет 20–80%. Безусловно, такая беременность нежелательна. Несмотря на это, иногда допускается имплантация эмбрионов с мозаикой 20–40% и более, что связано с полным отсутствием эуплоидного материала. При таких условиях пациентка должна быть предупреждена о возможной патологии или неблагоприятном исходе беременности [25, 26].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОГО МОЗАИЦИЗМА

Общепринятая в настоящее время система скрининга I триместра беременности (ультразвуковое исследование (УЗИ) и определение биохимических маркеров (β-ХГЧ, PAPP-A)) позволяет провести индивидуальный расчет рисков с помощью программы ASTRAIA. В случае выявления высокой вероятности хромосомных аномалий у плода пациентке рекомендуют инвазивную пренатальную диагностику. В настоящее время существует возможность проведения дополнительного скринингового метода – неинвазивного пренатального ДНК-скрининга (НИПС), особенно беременным, у которых проведение инвазивных методов диагностики сопряжено с высоким риском потери беременности [28–31].

Однако существуют некоторые ограничения ДНК-скрининга, игнорируя которые можно получить ложноположительные или ложноотрицательные результаты [30]. К ним относится индекс массы тела (ИМТ) матери более 30 кг/м^2; переливание крови в анамнезе; случаи спонтанной редукции одного из плодов при многоплодной беременности; онкологические заболевания у матери; фракция ДНК плода в крови матери менее 4%. Как правило, уровень сэ-ДНК с 11 нед. беременности составляет более 4% общего объема и нарастает с увеличением гестационного срока. Его источником преимущественно являются клетки цитотрофобласта, подвергающиеся апоптозу [29, 30]. Однако, как было сказано ранее, их кариотип не всегда совпадает с кариотипом плода.

Одним из сложнейших в диагностическом плане и наименее изученным является ограниченный эмбриональный мозаицизм, возникший в результате митотической мутации на этапе дифференцировки, следующем после формирования эпи- и гипобласта. Так как неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг основан на использовании сэ-ДНК, поступающей в кровоток матери из клеток плаценты, нельзя исключать вероятность наличия мозаики самого плода при отрицательном результате НИПС [32].

При получении положительного результата НИПС (с применением полногеномного или таргетного подхода) или наличии патологии по результатам УЗИ пациентке назначается инвазивная процедура. В дальнейшем встает выбор цитогенетического и (или) молекулярно-генетического методов, точный и исчерпывающий результат которых позволил бы дать окончательное заключение и поставить верный диагноз.

Одним из самых распространенных способов обнаружения хромосомных анеуплоидий и делеций размером более 5 Mb (5 млн пар нуклеотидов) является кариотипирование. При этом генетический набор для исследования берется из культивируемых клеток после 7–14 суток. Связываясь с флуорохромом, хромосомы приобретают стабильную дифференциальную окраску и становятся доступными для исследования. Однако особенность метода состоит в том, что с его помощью нельзя выявлять микроделеции размером менее 5 Mb. Этот факт послужил импульсом к развитию молекулярно-генетических методов, отличающихся более высокой разрешающей способностью [2].

Основной альтернативой либо в качестве дополнения к кариотипированию выступают флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) и сравнительная геномная гибридизация (CGH). Данные методы исследования дают возможность определить анеуплоидии и микроделеции менее 5 Mb в течение 2–48 ч после взятия эмбрионального образца. Многочисленные данные свидетельствуют о почти 100%-й чувствительности и специфичности, но также и о высокой стоимости этих исследований, что часто является проблемой при назначении исследования в менее развитых странах [2, 33–35].

К наименее распространенным методам относят количественную флуоресцентную полимеразную цепную реакцию (QF-PCR), мультиплексную лигазную цепную реакцию (MLPA) и пренатальный BACs-on-Beads (BoBs). Они основаны на анализе молекул ДНК, связывании их со специфичными диагностическими фрагментами и таргетном исследовании наиболее распространенных анеуплоидий (13-й, 18-й, 21-й, X и Y хромосом) и микроделеций (синдромы Ди Джорджи, Вильямса – Бюрена, Прадера – Вилли, Ангельмана, Смита – Магениса, кошачьего крика (Лежена), Вольфа – Хиршхорна, Лангера – Гидиона, Миллера – Дикера). Данные методы проводятся в течение 1–3 дней, характеризуются высокой чувствительностью, специфичностью и большей доступностью с финансовой точки зрения в сравнении с FISH и CGH [2, 36–39].

Стоит заметить, ученые и исследователи добиваются минимизации инвазивных вмешательств в период пренатального развития, а также автоматизации методов диагностики, что, безусловно, уменьшит риск осложнений беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение важно отметить, что изучение плацентарного и плодового мозаицизма требует дальнейших исследований и систематизации полученных данных. Полноценная пренатальная диагностика позволит не только оценить состояние плода, но и прогнозировать акушерскую патологию при беременности, осложненной плацентарным мозаицизмом.

Поступила / Received 30.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2021
Принята в печать / Accepted 16.08.2021

Список литературы / References

1. Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Тканеспецифичный плацентарный мозаицизм по аутосомным трисомиям у спонтанных абортусов человека: механизмы формирования и фенотипические эффекты. 2001. *Генетика*. 2001;37(11):1459–1474. Режим доступа: http://medgenetics.ru/UserFile/File/Doc/Cytogen%20Doc/tissue_specific_mos.pdf. Lebedev I.N., Nazarenko S.A. Tissue-Specific Placental Mosaicism for Autosomal Trisomies in Human Spontaneous Abortions: Mechanisms of Formation and Phenotypic Effects. 2001. *Genetika = Russian Journal of Genetics*. 2001;37(11):1459–1474. (In Russ.) Available at: http://medgenetics.ru/UserFile/File/Doc/Cytogen%20Doc/tissue_specific_mos.pdf.
2. Буяновская О.А., Глинкина Ж.И., Каретникова Н.А., Бахарев В.А. Молекулярно-генетические методы в пренатальной диагностике хромосомных аномалий. *Акушерство и гинекология*. 2012;(8–1):3–8. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Molekulyarno-geneticheskie-metody-v-prenatalnoi-diagnostike-hromosomnyh-anomalii.html. Buyanovskaya O.A., Glinkina Zh.I., Karetnikova N.A., Bakharev V.A. Molecular Genetic Techniques for the Prenatal Diagnosis of Chromosome Abnormalities. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;(8–1):3–8. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Molekulyarno-geneticheskie-metody-v-prenatalnoi-diagnostike-hromosomnyh-anomalii.html.
3. Kalousek D.K., Dill F.J. Chromosomal Mosaicism Confined to the Placenta in Human Conceptions. *Science*. 1983;221(4611):665–667. https://doi.org/10.1126/science.6867735.
4. Malvestiti F., Agrati C., Grimi B., Pompilii E., Izzi C., Martinoni L. et al. Interpreting Mosaicism in Chorionic Villi: Results of a Monocentric Series of 1001 Mosaics in Chorionic Villi with Follow-Up Amniocentesis. *Prenat Diagn*. 2015;35(11):1117–1127. https://doi.org/10.1002/pd.4656.
5. Grati F.R., Malvestiti F., Branca L., Agrati C., Maggi F., Simoni G. Chromosomal Mosaicism in the Fetoplacental Unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;42:39–52. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.02.004.
6. Wolstenholme J. Confined Placental Mosaicism for Trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: Their Incidence, Likely Origins, and Mechanisms for Cell Lineage Compartmentalization. *Prenat Diagn*. 1996;16(6):511–524. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199606)16:6<511::AID-PD904>3.0.CO;2-8.
7. Robinson W.P., Barrett I.J., Bernard L., Telenius A., Bernasconi F., Wilson R.D. et al. Meiotic Origin of Trisomy in Confined Placental Mosaicism Is Correlated with Presence of Fetal Uniparental Disomy, High Levels of Trisomy in Trophoblast, and Increased Risk of Fetal Intrauterine Growth Restriction. *Am J Hum Genet*. 1997;60(4):917–927. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/9106539/.
8. Grati F.R., Ferreira J., Benn P., Izzi C., Verdi F., Vercellotti E. et al. Outcomes in Pregnancies with a Confined Placental Mosaicism and Implications for Prenatal Screening Using Cell-Free DNA. *Genet Med*. 2020;22(2):309–316. https://doi.org/10.1038/s41436-019-0630-y.
9. Toutain J., Goutte-Gattat D., Horovitz J., Saura R. Confined Placental Mosaicism Revisited: Impact on Pregnancy Characteristics and Outcome. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195905. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195905.
10. Gaudineau A. Prevalence, Risk Factors, Maternal and Fetal Morbidity and Mortality of Intrauterine Growth Restriction and Small-for-Gestational Age. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(8):895–910. https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.013.
11. Baffero G.M., Somigliana E., Crovetto F., Paffoni A., Persico N., Guerneri S. et al. Confined Placental Mosaicism at Chorionic Villous Sampling: Risk Factors and Pregnancy Outcome. *Prenat Diagn*. 2012;32(11):1102–1108. https://doi.org/10.1002/pd.3965.
12. Lund I.C.B., Becher N., Christensen R., Petersen O.B., Steffensen E.H., Vestergaard E.M., Vogel I. Prevalence of Mosaicism in Uncultured Chorionic Villus Samples after Chromosomal Microarray and Clinical Outcome in Pregnancies Affected by Confined Placental Mosaicism. *Prenat Diagn*. 2020;40(2):244–259. https://doi.org/10.1002/pd.5584.
13. Figueras F., Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86–98. https://doi.org/10.1159/000357592.
14. Grau Madsen S., Uldbjerg N., Sunde L., Becher N. Prognosis for Pregnancies with Trisomy 16 Confined to the Placenta: A Danish Cohort Study. *Prenat Diagn*. 2018;38(13):1103–1110. https://doi.org/10.1002/pd.5370.
15. Carlson L.M., Vora N.L. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):245–256. https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.004.
16. Pinar M.H., Gibbins K., He M., Kostadinov S., Silver R. Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37(3):191–209. https://doi.org/10.1080/15513815.2018.1455775.
17. Qi Y., Yang J., Hou Y., Guo F., Peng H., Wang D. et al. The Significance of Trisomy 7 Mosaicism in Noninvasive Prenatal Screening. *Hum Genomics*. 2019;13(1):18. https://doi.org/10.1186/s40246-019-0201-y.
18. Soler A., Morales C., Mademont-Soler I., Margarit E., Borrell A., Borobio V. et al. Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. *Cytogenet Genome Res*. 2017;152(2):81–89. https://doi.org/10.1159/000477707.
19. Smith G.C., Shah I., Crossley J.A., Aitken D.A., Pell J.P., Nelson S.M. et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Alpha-Fetoprotein and Prediction of Adverse Perinatal Outcome. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):161–166. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000191302.79560.d8.
20. Ozawa N., Ogawa K., Sasaki A., Mitsui M., Wada S., Sago H. Maternal Age, History of Miscarriage, and Embryonic/Fetal Size Are Associated with Cytogenetic Results of Spontaneous Early Miscarriages. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):749–757. https://doi.org/10.1007/s10815-019-01415-y.
21. Hardy K., Hardy P.J., Jacobs P.A., Lewallen K., Hassold T.J. Temporal Changes in Chromosome Abnormalities in Human Spontaneous Abortions: Results of 40 Years of Analysis. *Am J Med Genet A*. 2016;170(10):2671–2680. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37795.
22. Neiswanger K., Hohler P.M., Hively-Thomas L.B., McPherson E.W., Hogge W.A., Surti U. Variable Outcomes in Mosaic Trisomy 16: Five Case Reports and Literature Analysis. *Prenat Diagn*. 2006;26(5):454–461. https://doi.org/10.1002/pd.1437.
23. Downes K.L., Grantz 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. https://doi.org/10.1055/s-0037-1599149.
24. Wright D., Wright A., Nicolaides K.H. The Competing Risk Approach for Prediction of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):12.e7–23.e7. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1247.
25. Kushnir V.A., Darmon S.K., Barad D.H., Gleicher N. Degree of Mosaicism in Trophectoderm Does Not Predict Pregnancy Potential: A Corrected Analysis of Pregnancy Outcomes Following Transfer of Mosaic Embryos. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):6. https://doi.org/10.1186/s12958-018-0322-5.
26. Munné S., Blazek J., Large M., Martinez-Ortiz P.A., Nisson H., Liu E. et al. Detailed Investigation into the Cytogenetic Constitution and Pregnancy Outcome of Replacing Mosaic Blastocysts Detected with the Use of High-Resolution Next-Generation Sequencing. *Fertil Steril*. 2017;108(1):62.e8–71.e8. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.002.
27. Johnson A., Wapner R.J. Mosaicism: Implications for Postnatal Outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1997;9(2):126–135. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9204235.
28. Samura O., Sekizawa A., Suzumori N., Sasaki A., Wada S., Hamanoue H. et al. Current Status of Non-Invasive Prenatal Testing in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(8):1245e55. https://doi.org/10.1111/jog.13373.
29. Taylor-Phillips S., Freeman K., Geppert J., Agbebiyi A., Uthman O.A., Madan J. et al. Accuracy of Non-Invasive Prenatal Testing Using Cell-Free DNA for Detection of Down, Edwards and Patau Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*. 2016;6(1):e010002. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010002.
30. Samura O., Okamoto A. Causes of Aberrant Non-Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy: A Systematic Review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(1):16–20. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.11.003.
31. Pös O., Budiš J., Szemes T. Recent Trends in Prenatal Genetic Screening and Testing. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):764. https://doi.org/10.12688/f1000research.16837.1.
32. Lebo R.V., Novak R.W., Wolfe K., Michelson M., Robinson H., Mancuso M.S. Discordant Circulating Fetal DNA and Subsequent Cytogenetics Reveal False Negative, Placental Mosaic, and Fetal Mosaic cfDNA Genotypes. *J Transl Med*. 2015;13:260. https://doi.org/10.1186/s12967-015-0569-y.
33. Massalska D., Zimowski J.G., Bijok J., Pawelec M., Czubak-Barlik M., Jakiel G., Roszkowski T. First Trimester Pregnancy Loss: Clinical Implications of Genetic Testing. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(1):23–29. https://doi.org/10.1111/jog.13179.
34. Hahnemann J.M., Vejerslev L.O. European Collaborative Research on Mosaicism in CVS (EUCROMIC) – Fetal and Extrafetal Cell Lineages in 192 Gestations with CVS Mosaicism Involving Single Autosomal Trisomy. *Am J Med Genet*. 1997;70(2):179–187. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19970516)70:2%3C179::aid-ajmg15%3E3.0.co;2-g.
35. Firth H., Hurst J. *Oxford Desk Reference: Clinical Genetics*. New York: Oxford; 2005. 752 p.
36. Levy B., Wapner R. Prenatal Diagnosis by Chromosomal Microarray Analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(2):201–212. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.005.
37. Vogel I., Petersen O.B., Christensen R., Hyett J., Lou S., Vestergaard E.M. Chromosomal Microarray as Primary Diagnostic Genomic Tool for Pregnancies at Increased Risk within a Population-Based Combined First-Trimester Screening Program. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):480–486. https://doi.org/10.1002/uog.17548.
38. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B., Ballif B.C., Eng C.M., Zachary J.M. et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2175–2184. https://doi.org/10.1056/nejmoa1203382.
39. Gu S., Jernegan M., Van den Veyver I.B., Peacock S., Smith J., Breman A. Chromosomal Microarray Analysis on Uncultured Chorionic Villus Sampling Can Be Complicated by Confined Placental Mosaicism for Aneuploidy and Microdeletions. *Prenat Diagn*. 2018;38(11):858–865. https://doi.org/10.1002/pd.5342.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Тетруашвили Н.К., Сивик А.А.**
Написание текста – **Сивик А.А.**
Обзор литературы – **Сивик А.А., Тетруашвили Н.К.**
Анализ материала – **Тетруашвили Н.К.**
Редактирование – **Тетруашвили Н.К.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anastasia A. Sivik, Nana K. Tetruashvili**
Text development – **Anastasia A. Sivik**
Literature review – **Anastasia A. Sivik, Nana K. Tetruashvili**
Material analysis – **Nana K. Tetruashvili**
Editing – **Nana K. Tetruashvili**

Информация об авторах:

Сивик Анастасия Александровна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; svk.anastasia@gmail.com
Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., доцент, заведующая вторым акушерским отделением патологии беременности, заместитель директора Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tetrauly@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia A. Sivik, 6th Year Student of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; svk.anastasia@gmail.com
Nana K. Tetruashvili, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Second Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Deputy Director of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tetrauly@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-144-150

Оригинальная статья / Original article

Коррекция постковидной анемии у беременных с нарушением стоматологического статуса

М.С. Есаян[1], https://orcid.org/0000-0001-8861-6077, zaidievarita@mail.ru
Л.Г. Гасанова[2], https://orcid.org/0000-0001-9611-4042, 2626828@mail.ru
З.С. Зайдиева[3]✉, https://orcid.org/0000-0002-5270-2915, dr.zaydieva@mail.ru
Е.С. Безуглова[3], https://orcid.org/0000-0001-9293-1299, dr92helen@gmail.com

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

[2] Дагестанский государственный медицинский университет; 367012, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1

[3] Родильный дом Городской клинической больницы №40; 129336, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6

Резюме

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции делает проблему железодефицита при беременности еще более актуальной и заставляет клиницистов различных специальностей искать современные пути коррекции нарушений, вызванных ею.

Цель исследования. Оценить особенности течения постковидной анемии у беременных на фоне комплексного лечения, а также влияние терапии на стоматологический статус.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 30 беременных (1-я, основная группа) в 3-м триместре, перенесших коронавирусную инфекцию в период гестации с легкой степенью ЖДА. Вторая, группа сравнения: вошли 15 пациенток с легкой ЖДА, не перенесших коронавирусную инфекцию в период гестации. Третья, контрольная группа: вошли 15 условно здоровых беременных, не болевших в период гестации новой коронавирусной инфекцией, без ЖДА.

Результаты. Беременные, перенесшие COVID-19 в период гестации, достоверно чаще страдают кровоточивостью десен, ангулярным хейлитом, эрозивно-язвенными поражениями слизистой рта. У беременных с ЖДА на фоне перенесенной коронавирусной инфекции кровоточивость десен встречалась достоверно чаще, чем у женщин групп сравнения и контроля (индекс SBI, $p < 0,05$). Снижение представителей нормальной микрофлоры позволяет говорить о наличии дисбиотических сдвигов у всех беременных на фоне ЖДА, однако наиболее выраженные изменения были у пациенток после перенесенной инфекции COVID-19.

Выводы. Новая коронавирусная инфекция, перенесенная в период гестации, усугубляет течение ЖДА, снижает качество жизни пациенток с появлением характерных жалоб (кровоточивость десен, ангулярный хейлит, эрозивно-язвенные поражения слизистой), приводит к дисбиотическим изменениям полости рта. Ведение данной группы пациенток требует системной коррекции баланса микрофлоры, внедрения схем индивидуальной гигиены полости рта и адекватного лечения ЖДА с применением современных препаратов.

Ключевые слова: стоматологический статус, беременность, железодефицитная анемия, COVID-19, ферритин

Для цитирования: Есаян М.С., Гасанова Л.Г., Зайдиева З.С., Безуглова Е.С. Коррекция постковидной анемии у беременных с нарушением стоматологического статуса. *Медицинский совет*. 2021;(13):144–150. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-144-150.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Correction of postcovid anemia in pregnant women with impaired dental health status

Margarita S. Esayan [1], https://orcid.org/0000-0001-8861-6077, zaidievarita@mail.ru
Ludmila G. Gasanova[2], https://orcid.org/0000-0001-9611-4042, 2626828@mail.ru
Zulya S. Zaydiyeva[3]✉, https://orcid.org/0000-0002-5270-2915, dr.zaydieva@mail.ru
Elena S. Bezuglova[3], https://orcid.org/0000-0001-9293-1299, dr92helen@gmail.com

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

[2] Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia

[3] Birth Centre of City Clinical Hospital No. 40; 6, Taymyrskaya St., Moscow, 129336, Russia

Abstract

Introduction. The novel coronavirus pandemic makes the issue of iron deficiency in pregnancy even more urgent and forces multidisciplinary clinicians to search for modern ways to correct disorders caused by this infection.

Objective. To assess the features of the course of post-covid anemia associated with combination therapy, as well as the effect of therapy on the dental health status in pregnant women.

Materials and methods. 30 pregnant women (treatment group 1) in the third trimester who had coronavirus infection with mild IDA during gestation were enrolled in the prospective study.

Comparison group 2: included 15 patients with mild IDA who did not have coronavirus infection during gestation.

© Есаян М.С., Гасанова Л.Г., Зайдиева З.С., Безуглова Е.С., 2021

Control group 3: included 15 conditionally healthy pregnant women without IDA who did not have a novel coronavirus infection during gestation.
Results. Pregnant women who had COVID-19 during gestation were significantly more likely to suffer from gum bleeding, angular cheilitis, oral erosive and ulcerative lesions. Gum bleeding was significantly more common in pregnant women with IDA against the background of coronavirus infection, than in the women in the comparison and control groups (SBI index, $p < 0.05$). The decrease in the normal microflora suggests the presence of dysbiotic changes in all pregnant women against the background of IDA, however, the patients after the COVID-19 infection had the most significant changes in it.
Conclusions. The novel coronavirus infection, which the women had during gestation, aggravates the course of IDA, reduces the quality of life of patients with characteristic complaints (gum bleeding, angular cheilitis, oral erosive and ulcerative lesions), leads to dysbiotic oral microbiome changes. The management of this group of patients requires a systemic correction of the microflora balance, the introduction of individual oral hygiene regimens and adequate treatment of IDA using high-technology medicinal products.

Keywords: dental health status, pregnancy, iron deficiency anemia, COVID-19, ferritin

For citation: Esayan M.S., Gasanova L.G., Zaydiyeva Z.S., Bezuglova E.S. Correction of postcovid anemia in pregnant women with impaired dental health status. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(13):144–150. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-144-150.

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

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитные состояния (ЖДС) беременных – это состояния, обусловленные снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо в связи с большими его затратами на создание фетоплацентарного комплекса и перераспределением в пользу плода [1]. Патогенетическая сущность дефицита железа заключается в выраженном истощении его транспортных и органных запасов, которое приводит к обеднению клеток и тканей железосодержащими и железозависимыми ферментами, нарушению окислительно-восстановительных процессов и метаболизма в эритроцитах с развитием тканевой гипоксии [1].

Основная часть железа (65%) находится в гемоглобине, меньше – в миоглобине (3,5%), небольшое, но функционально важное количество – в тканевых ферментах (0,5%), плазме (0,1%), остальное – в депо: печень, селезенка и др. (31%) [1]. У пациенток с хроническими заболеваниями при осложненном течении беременности, а также при острых вирусных инфекциях возникает нарушение депонирования в печени последних, а также недостаточность синтеза белков, транспортирующих железо: трансферрин и ферритин [2].

Почти у половины всех женщин к началу беременности резервы железа очень малы или полностью израсходованы [3]. С этим дефицитом они вступают в период беременности, что, согласно данным ряда исследователей, приводит к недостатку железа в конце гестационного процесса у всех без исключения беременных либо в скрытой, либо в явной форме [1, 3]. Физиологическая беременность сопровождается дополнительной потерей железа: 320–500 мг железа расходуется на прирост гемоглобина и возросший клеточный метаболизм, 100 мг – на построение плаценты, 50 мг – на увеличение размеров матки, 400–500 мг – на потребности плода. В результате с учетом запасного фонда железа плод обеспечивается биоэлементом в достаточном количестве, но при этом у беременных нередко развиваются ЖДС различной степени тяжести [1, 3]. В своем развитии железодефицитное состояние проходит две стадии, первую из которых – стадию латентного дефицита железа со снижением тканевого и транспортного фондов железа при нормальном содержании его в гемоглобине – мы наблюдаем у 98% женщин (снижение гемоглобина до 110 г/л) уже в 1-м триместре. У таких пациенток без должной терапии к 2–3-му триместру беременности развивается вторая стадия железодефицитного состояния, стадия явного дефицита железа, или железодефицитная анемия, при которой, наряду с сидеропенией, снижается продукция гемоглобина [1, 3].

Биологическая значимость железа определяется его участием в тканевом дыхании. При дефиците железа у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств, в т. ч. и ротовой полости [4].

Различные исследования показали, что при дефиците железа беременные женщины более восприимчивы к инфекционным заболеваниям, т. к. железо принимает участие в работе иммунокомпетентной системы [2, 5]. Немаловажно в условиях пандемии, что дефицит железа, приводящий к дисбалансу в иммунной системе матери во время беременности, определяет нарушения в иммунном статусе новорожденных детей, проявляющиеся снижением уровня иммуноглобулинов основных классов и комплемента, абсолютного и относительного числа В- и Т-лимфоцитов [6–8]. Инфекция COVID-19 стимулирует разрушение эритроцитов и формирование анемии, и наоборот: анемия является одним из предикторов тяжелого течения COVID-19. Если у беременной с исходно нормальными показателями крови на фоне коронавирусной инфекции формируется анемия, то ее патогенез тесно связан не только с высоким уровнем воспаления и ускоренной гибелью эритроцитов, но и с дефицитом микроэлементов, в т. ч. фолатов [2, 9].

Клиницисты различных специальностей продолжают изыскивать оптимальные методы лечения ЖДС у беременных в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, сделавшей проблему железодефицита при

беременности еще более актуальной. По данным ряда исследователей, заболеваемость у беременных COVID-19 выше, чем в популяции, а симптоматика схожа с общепопуляционной [9–11]. Нарастает актуальность изучения различных постковидных осложнений как в общей популяции, так и у беременных, относящихся к группе высокого риска [12, 13]. Как правило, эти осложнения стоят на стыке различных специальностей и требуют комплексного подхода в их решении. Одним из малоизученных направлений является анализ изменений ротовой полости у беременных, особенно на фоне ЖДС, лавинообразно нарастающих в условиях пандемии COVID-19.

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА: КРИТЕРИИ ВЫБОРА

В этих условиях представляется перспективным изучение клинической эффективности железосодержащих препаратов, представленных на фармацевтическом рынке для лечения анемии. Современные препараты должны отвечать следующим требованиям: безопасен для плода на любом сроке беременности; не вызывает побочных явлений у беременной; обладает пролонгированным действием; содержит оптимальное количество двухвалентного железа; фармакоэкономичен.

Кроме того, важным условием, с точки зрения клинициста, можно считать наличие в составе препарата компонентов – синергистов железа, таких как фолиевая кислота. ФК является важнейшим фактором созревания мегалобластов, оказывает стимулирующее действие на эритропоэз. При беременности она оказывает антитератогенное действие. При дефиците фолатов могут наблюдаться ложно высокие уровни железа в крови, поскольку дефицит фолатов блокирует эритропоэз, тем самым препятствуя физиологическому использованию доступного железа. Как следствие, последующее лечение фолиевой кислотой повышает биодоступность железа, снижает его циркуляционные уровни и увеличивает содержание гемоглобина. По данным исследований, проведенных во Франции, Венгрии, Великобритании, США и ряде других стран, ежедневный прием женщинами в периконцепционный период по 4 мг ФК значительно снижает риск рождения у них детей с дефектами головного и спинного мозга, в частности с дефектом нервной трубки – самым распространенным и тяжелым пороком внутриутробного развития, формирующегося в первые 15 дней беременности. Данные о положительном влиянии ФК на предупреждение врожденных пороков развития получены и в России. Некоторые авторы, например в American Journal of Epidemiology, отмечали положительное влияние ФК в снижении риска развития гестационной гипертонии. При недостатке ФК снижается способность клеток осуществлять синтез нуклеиновых кислот и продуцировать такие важные компоненты, как протеины, липиды и ДНК, что, в свою очередь, приводит к нарушению функции нормального деления клеток и тем самым провоцирует развитие врожденных пороков развития [1].

В нашем исследовании мы использовали комбинированный препарат, содержащий железо фумарат (эквивалентно 50 мкг железа) и фолиевую кислоту (эквивалентно 500 мкг сухого вещества).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе запланированной работы проводилась оценка клинико-лабораторных показателей обратившихся на прием пациенток, перенесших COVID-19 в 1-м и 2-м триместрах беременности. Было выявлено, что к 3-му триместру гестации все женщины имели ЖДС различной степени тяжести.

В проспективное исследование были включены 30 беременных (1-я, основная группа) в 3-м триместре, перенесших коронавирусную инфекцию в период гестации с легкой степенью ЖДА.

Критерии включения в исследование:

1. Лабораторно диагностированная инфекция COVID-19 в 1-м и 2-м триместрах гестации:
   - положительный результат исследования на наличие РНК SARS-CoV-19 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-19 с применением иммунохромографического анализа вне зависимости от клинических проявлений,
   - положительный результат на антитела класса IgM и/или IgG у пациенток с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19.
2. Уровень гемоглобина 90–110 г/л; эритроциты 3,3–3,7, гематокрит 30,5–35%, ферритин менее или равен 20 мкг/л, сывороточное железо менее 12,5 мкмоль/л.

Вторая группа (сравнения): вошли 15 пациенток с легкой ЖДА, не перенесших коронавирусную инфекцию в период гестации.

Третья группа (контрольная): вошли 15 условно здоровых беременных, не болевших в период гестации новой коронавирусной инфекцией, без ЖДА.

Критерии исключения:

1) сахарный диабет, включая гестационный сахарный диабет на дието- и инсулинотерапии.
2) ЖДА средней и тяжелой степени,
3) другие формы анемий,
4) тяжелая соматическая патология.

Оценка стоматологического статуса:

1. Анализ жалоб (окраска слизистой, кровоточивость десен, ангулярный хейлит, эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки рта).
2. Оценка состояния полости рта:

- индекс интенсивности кариеса (КПУ: К – количество зубов с кариесом, П – количество зубов с пломбой, У – количество зубов, удаленных по причине кариеса и его осложнений) рассматривается как очень низкий при суммарном индексе менее 1,5; низкий – до 6,2; умеренный – до 12,7; высокий – до 16,2 и очень высокий – более 16,3;
- индекс гигиены Грин – Вермильона (OHI-S) позволяет объективно оценить состояние индивидуальной гигиены полости рта и раздельно оценить количество зубного налета и зубного камня. Для его определения с помощью индикаторов зубного налета обследовали вестибулярные поверхности и язычные поверхности зубов. При этом хорошая гигиена (0–1,2 балла) рассматривалась как низкий индекс гигиены; удовлетворительная гигиена (1,3–3,0 балла) как средний индекс гигиены и неудовлетворительная гигиена (3,1–6,0 балла) как высокий индекс гигиены;

■ микробиологическое исследование. Соскобы брали утром натощак при помощи одноразовых стерильных зондов в местах наибольшего скопления зубного налета, а также со слизистой оболочки языка, неба и щеки. Для хранения и транспортировки хвостовик зонда срезали стерильными ножницами и помещали в одноразовую пробирку с питательной средой. Все полученные биоматериалы транспортировали в лабораторию в специальных термоконтейнерах при температуре 4 °С.

В диагностической лаборатории производили посев материала на стандартные микробиологические среды. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили на основании морфологических, культуральных, биохимических и антигенных признаков в соответствии с классификацией Берджи [14, 15]. Количественный секторальный посев проводили на среды, предназначенные для культивирования бактерий полости рта. Результаты количественного исследования микрофлоры рассчитывали в колониеобразующих единицах – КОЕ/мл и lg КОЕ/мл. На основании морфологических, тинкториальных, биохимических признаков и изучения антигенной структуры проводили идентификацию по бинарной номенклатуре с определением количества выделенного штамма в материале;

■ индекс кровоточивости десневой борозды SBI (по H.P. Muhlemann и S. Son) – оценка состояний тканей пародонта. Степень кровоточивости определяли через 30 с после вертикального зондирования десневой борозды с помощью пародонтального зонда. Симптом кровоточивости в каждом межзубном промежутке определяли во втором и четвертом квадрантах с оральной стороны, а с вестибулярной стороны – в первом и третьем квадрантах. Оценка индекса:

- 1 балл – наличие кровоточивости в межзубном промежутке,
- 0 баллов – отсутствие кровоточивости в межзубном промежутке.

Для определения значения индекса SBI мы использовали формулу:

SBI = (сумма баллов / число зубов у пациента) × 100%.

Значение показателя до 10% считали допустимым уровнем индекса SBI. При значении индекса выше 10% мы отмечали необходимость проведения терапевтических мероприятий.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 7,0 и таблиц Excel 2007. На основании величины t-критерия Стьюдента и степени свободы n, по таблице распределения t находили вероятность различия p. Достоверными считали данные, для которых вероятность ошибки была меньше 0,05 ($p < 0,05$). Для непараметрических данных использовали программный пакет Biostat, включая критерий X2. Статистически достоверным считали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст в 1-й группе составил 34,5, во 2-й – 33,7, в 3-й – 34,2 года.

При анализе жалоб пациенток и визуальном осмотре было выявлено, что цианоз слизистых, кровоточивость десен, ангулярный хейлит, эрозивно-язвенные поражения слизистой рта достоверно чаще встречались у беременных с ЖДА, переболевших COVID-19 в период гестации, в сравнении с группой неперенесших инфекцию (*табл. 1*). Все вышеизложенное указывает на негативное действие вируса на сосудистую стенку и выраженное истощение запасов витаминов и микроэлементов в организме беременной [16]. Цианоз слизистых, ангулярный хейлит и эрозивно-язвенные поражения слизистой в группе сравнения встречались реже, чем в основной, но достоверно чаще, чем в группе контроля, что в очередной раз подтверждает негативное влияние дефицита железа на период гестации [15, 17].

По данным обследования, у пациентов 1-й группы индекс интенсивности кариеса КПУ в среднем составил 8,8 ± 7,08, индекс гигиены OHI-S – в среднем 2,3 ± 0,7, индекс SBI – 58 ± 3,4. Во 2-й группе значения КПУ и OHI-S были ниже – 5,7 ± 5,06 и 2,01 ± 0,6, SBI – 38 ± 1,03 соответственно. У пациентов 3-й группы значения КПУ и OHI-S составили 4,9 ± 2,1 и 1,75 ± 3,1, SBI – 18 ± 2,05.

Выявленные различия были статистически достоверными только по индексу SBI ($p < 0,05$), что говорит о том, что у беременных пациенток с ЖДА на фоне перенесенной коронавирусной инфекции кровоточивость десен встречалась достоверно чаще, чем у женщин групп сравнения и контроля, что подтверждает данные литературы о негативном влиянии вирусной инфекции на свойства и функцию сосудистой стенки [1, 11, 18].

При микробиологическом исследовании (*табл. 3*) у 63,3% пациенток 1-й группы обнаруживали патогенный золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) в количестве > 10^6 КОЕ, во 2-й группе – 53,3%, в контрольной группе он присутствовал всего лишь в 20% случаев. *Candida albicans* в количестве > 10^6 КОЕ выявляли у 83,3% обследованных 1-й группы, у 80% – 2-й группы, у 20% – контрольной группы. Среди представителей нормальной микрофлоры полости рта с наибольшей частотой выявляли следующие микроорганизмы: в 1, 2 и 3-й группах соответственно – *Streptococcus viridans* – в 23,3, 30, 20% случаев, *Acinetobacter junii* – в 30, 20, 20%, *Streptococcus*

Таблица 1. Анализ жалоб и визуального осмотра обследованных беременных

Table 1. Analysis of complaints and visual examination findings of the examined pregnant women

Жалобы/осмотр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Цианоз слизистых	70%	66,6%	13,3%	1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05
Кровоточивость десен	83,3%	40%	26,6%	2–3 > 0,05; 1–3; 1–2 < 0,05
Ангулярный хейлит	33,3%	26,6%	6,66%	1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05
Эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки рта	10%	6,6%	0%	1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05

Таблица 2. Оценка стоматологического статуса обследованных пациенток
Table 2. Assessment of the dental health status of the examined patients

Индекс	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
КПУ	8,8 ± 7,08	5,7 ± 5,06	4,9 ± 2,1	1–2; 1–3; 2–3 > 0,05
OHI-S	2,3 ± 0,7	2,01 ± 0,6	1,75 ± 3,1	1–2; 1–3; 2–3 > 0,05
SBI	58 ± 3,4	38 ± 1,03	18 ± 2,05	1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05

oralis – 23,3, 46,6, 60%, лактобактерии (*Lactobacilius acidophilus* – 36,6, 40, 66,6%, *Lactobacilius brevis* – 50, 46,6, 73,3%), *Staphylococcus salivarius* – 43,3, 53,3, 73,3%.

Как видно из полученных данных, представители нормальной микрофлоры, поддерживающие баланс микробиоты полости рта, значительно чаще встречались у представителей контрольной группы.

Наличие патогенных бактерий, включая *Klebsiella pneumonia* (3,3% – 1-я группа), *Enterococcus faecalis* (3,3%), *Enterobacter cloacae* (10% – 1-я группа, 13,3% – 2-я группа), *Escherichia coli* (6,6% – 1-я группа, 13,3% – 2-я группа), а также снижение представителей нормальной микрофлоры позволяет говорить о наличии дисбиотических сдвигов у всех беременных на фоне ЖДА, однако наиболее выраженные изменения были у пациенток после перенесенной инфекции COVID-19 [15, 19, 20].

Для коррекции ЖДС в обеих группах был использован комбинированный антианемический препарат, содержащий двухвалентное железо в виде фумарата 163,56 мг (эквивалентно 50 мг железа) и фолиевую кислоту 540 мкг (эквивалентно 500 мкг сухого вещества). Схема применения: по 1 два раза в день в течение 8 нед.

В 1-й и 2-й группах проводилась коррекция гигиенического статуса пациенток, включающая подбор средств индивидуальной гигиены полости рта (ирригаторов, межзубных ершиков, ополаскивателей, зубных паст с комплексом лактобактерий, щеток для языка), а также с назначением местных пробиотиков [19].

Контроль эффективности терапии проводили через 4 и 8 нед. лечения.

Эффективность лечения препаратом железа по приросту среднего значения концентрации Нв и ферритина по отношению к исходному оказалась достоверно выше у пациенток группы сравнения, не болевших COVID-19, что еще раз подтверждает глубину нарушений метаболизма железа на фоне инфекционного процесса [2, 21].

Оценка стоматологического статуса показала, что через 4 нед. лечения все клинические симптомы и индекс кровоточивости десен были в пределах нормативных значений, однако дисбактериоз полости рта сохранялся в основной группе, что требовало подключения системных мета-, про- и симбиотиков для коррекции дисбиоти-

Таблица 3. Результаты микробиологического исследования полости рта обследованных пациенток
Table 3. Results of oral microbiology tests of the examined patients

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Delftia acidovorans	1 (3,3%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	1–2; 1–3; 2–3 > 0,05
Acinetobacter junii	5 (30%)	3 (20%)	3 (20%)	1–2; 1–3; 2–3 > 0,05
Staphylococcus aureus	**19 (63,3%)**	**8 (53,3%)**	**3 (20%)**	1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05
Candida albicans	**25 (83,3%)**	**12 (80%)**	**3 (20%)**	1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05
Streptococcus viridans	7 (23,3%)	5 (30%)	6 (20%)	1–2; 1–3; 2–3 > 0,05
Klebsiella pneumonia	1 (3,3%)	0	0	1–2; 1–3; 2-3 > 0,05
Pseudomonas aeruginosa	1 (3,3%)	1 (6,6%)	1 (6,6%)	1–2; 1–3; 2–3 > 0,05
Serratia marcescens	3 (10%)	1 (6,6%)	1 (6,6%)	1–2; 1–3; 2–3 > 0,05
Streptococcus oralis	7 (23,3%)	7 (46,6%)	9 (60%)	2–3 > 0,05; 1–2; 1–3 < 0,05
Aeromonas caviae	1 (3,3%)	2 (13,3%)	0	1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05
Enterococcus faecalis	3 (10%)	2 (13,3%)	0	1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05
Streptococcus salivarius	13 (43,3%)	8 (53,3%)	11 (73,3%)	1–2; 1–3; 2–3 > 0,05
Enterobacter cloacae	2 (6,6%)	1 (6,6%)	0	1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05
Escherichia coli	2 (6,6%)	2 (13,3%)	0	1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05
Lactobacilius acidophilus	**11 (36,6%)**	**6 (40%)**	**10 (66,6%)**	1–2; 1–3; 2–3 > 0,05
Lactobacilius brevis	15 (50%)	7 (46,6%)	11 (73,3%)	1–2; 1–3; 2–3 > 0,05

ческого состояния организма, вызванного новой коронавирусной инфекцией (*табл. 2*).

Через 8 нед. комплексной терапии все анализируемые показатели, кроме дисбактериоза полости рта, достигли нормативных значений, темпы прироста в обеих группах практически сравнялись.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что новая коронавирусная инфекция, перенесенная в период гестации, усугубляет течение ЖДА. Происходящие изменения гомеостаза организма снижают качество жизни пациенток с появлением характерных жалоб, вызванных сосудистыми изменениями. На фоне постинфекционной ЖДА меняется микрофлора полости рта с замещением представителей нормальной биоты на условно-патогенных и патогенных возбудителей инфекции.

Все вышеизложенное определяет комплексный подход к ведению данной группы пациенток с системной коррекцией баланса микрофлоры, внедрением схем индивидуальной гигиены полости рта и своевременным и адекватным по длительности лечением ЖДА.

Поступила / Received 30.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.09.2021
Принята в печать / Accepted 17.09.2021

Список литературы

1. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. В: Серов В.Н. (ред.). *Алгоритмы диагностики и лечения гинекологических заболеваний*. М.: Литтера; 2008. 160 с. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Jelezodeficitnye-sostoyaniya-u-beremennyh-i-rodilnic.html.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О., Курцер М.А., Чучалин А.Г. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(5):644–655. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179.
3. Бурлев В.А. Гематологическая и феррокинетическая характеристика стадий дефицита железа у беременных. В: *Мать и дитя: материалы VIII Российского научного форума*. Москва, 3–6 октября 2006 г. М.; 2006. 151 с.
4. Ламонт Р.Дж., Лантц М.С., Бернье Р.А., Лебланк Д.Дж. (ред.). *Микробиология и иммунология для стоматологов*. М.: Практическая медицина; 2010. 504 с. Режим доступа: https://search.rsl.ru/ru/record/01004658884.
5. Ghi T., di Pasquo E., Mekinian A., Calza L., Frusca T. Sars-CoV-2 in pregnancy: why is it better than expected? *Eur J Obstet Gynecol. Reprod Biol.* 2020;252:476–478. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.025.
6. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б., Филиппов О.С. COVID-19 и женское здоровье (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):6–17. https://doi.org/10.17116/repro2020260216.
7. Докуева Р. С., Дубровина Н. В. Дефицит железа у беременных: профилактика и лечение. *РМЖ. Мать и дитя*. 2014;(19):1418. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Deficit_gheleza_u_beremennyh_profilaktika_i_lechenie.
8. Wang S.S., Zhou X., Lin X.G., Liu Y.Y., Wu J.L., Sharifu L.M. et al. Experience of clinical management for pregnant women and newborns with novel coronavirus pneumonia in Tongji Hospital, China. *Curr Med Sci*. 2020;40(2):285–289. https://doi.org/10.1007/s11596-020-2174-4.
9. Парманкулова С., Амангелди А., Молдаш Д., Абди А. Влияние акушерско-гинекологического анамнеза на течение Covid-19 у беременной женщины. *Вестник науки*. 2021;2(6–1):209–214. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46134037.
10. Capobianco G., Saderi L., Aliberti S., Mondoni M., Piana A., Dessole F. et al. COVID-19 in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:543–558. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.006.
11. Артымук Н.В., Белокриницкая Т. Е., Филиппов О.С., Марочко К.В. Особенности течения беременности, акушерская и терапевтическая тактика при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2020;(12):6–13. https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13.
12. Chen D., Yang H., Cao Y., Cheng W., Duan T., Fan C. et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(2):130–136. https://doi.org/10.1002/ijgo.13146.
13. Иноятов А.Ш., Ихтиярова Г.А., Мусаева Д.М., Каримова Г.К. Оценка состояния беременных женщин с диабетом при заражении Covid-19. *Новый день в медицине*. 2020;(2):101–103. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43138013.
14. Орехова Л.Ю., Жаворонкова М.Д., Суборова Т.Н. Современные технологии бактериологического исследования пародонтальных пространств. *Пародонтология*. 2013;18(2):9–13. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20678451.
15. Мартынова Е.А., Макеева И.М., Рожнова Е.В. Полость рта как локальная экологическая система. *Стоматология*. 2008;87(3):68–75. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11517414.
16. Abourida Y., Rebahi H., Oussayeh I., Chichou H., Fakhir B., Soummani A. et al. Management of severe COVID-19 in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2020;2020:8852816. https://doi.org/10.1155/2020/8852816.
17. Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. Дискуссионные вопросы рекомендаций по ведению беременных с COVID-19. *Женское здоровье и репродукция*. 2020;2(45). Режим доступа: https://whfordoctors.su/statyi/diskussionnye-voprosy-rekomendacij-po-vedeniju-beremennyh-s-covid-19.
18. Kotlyar A., Grechukhina O., Chen A., Popkhadze S., Grimshaw A., Tal O. et al. Vertical transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):35–53. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049.
19. Петров И.А., Белова О.Е., Чернавский А.Ф. Применение орального ирригатора у беременных с начальными формами воспалительных заболеваний пародонта. *Проблемы стоматологии*. 2016;12(2). https://doi.org/10.18481/2077-7566-2016-12-2-43-49.
20. Сувырина М.Б., Машейко А.В., Христенко А.С., Салманова С.А. Стоматологический статус беременных женщин в разные сроки беременности. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017;(4):104–108. Режим доступа: http://eport.fesmu.ru/dmj/20174/2017426.aspx.
21. Mascio D.D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;2(2):100—107. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107.

References

1. Serov V.N., Burlev V.A., Konovodova E.N. Iron deficiency disorders in pregnant women and puerpera. In: Serov V.N. (ed.). *Algorithms for the diagnosis and treatment of gynecological diseases*. Moscow: Littera; 2008. 160 p. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Jelezodeficitnye-sostoyaniya-u-beremennyh-i-rodilnic.html.
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O., Kurtser M.A., Chuchalin A.G. COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(5):644–655. (In Russ.) https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179.
3. Burlev V.A. Hematological and ferrokinetic characteristics of iron deficiency stages in pregnant women. In: *Mother and Child: Proceedings of the 8th Russian Scientific Forum*. Moscow, October 3-6, 2006. Moscow; 2006. 151 p. (In Russ.)
4. Lamont R., Burne R., Lantz M., LeBlanc D. (eds.). *Oral microbiology and immunology*. Washington, D.C.: ASM press; 2006. 458 p. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101271816.
5. Ghi T., di Pasquo E., Mekinian A., Calza L., Frusca T. Sars-CoV-2 in pregnancy: why is it better than expected? *Eur J Obstet Gynecol. Reprod Biol.* 2020;252:476–478. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.025.
6. Adamyan L.V., Aznaurova Ya.B., Filippov O.S. COVID-19 and women's health (literature review). *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):6–17. https://doi.org/10.17116/repro2020260216.
7. Dokueva R. S., Dubrovina N. V. Iron deficiency in pregnant women: prevention and treatment. *RMZh. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2014;(19):1418. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Deficit_gheleza_u_beremennyh_profilaktika_i_lechenie.
8. Wang S.S., Zhou X., Lin X.G., Liu Y.Y., Wu J.L., Sharifu L.M. et al. Experience of clinical management for pregnant women and newborns with novel coronavirus pneumonia in Tongji Hospital, China. *Curr Med Sci*. 2020;40(2):285–289. https://doi.org/10.1007/s11596-020-2174-4.
9. Parmankulova S., Amangeldi A., Moldash D., Abdi A. Influence of obstetric gynecological anamnesis for COVID-19 in a pregnant woman. *Vestnik*

nauki = Herald of Sciences. 2021;2(6–1):209–214. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46134037.
10. Capobianco G., Saderi L., Aliberti S., Mondoni M., Piana A., Dessole F. et al. COVID-19 in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:543–558. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.006.
11. Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Filippov O.S., Marochko K.V. Pregnancy course, obstetric and therapeutic tactics for novel coronavirns infection (COVID-19) in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(12):6–13. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13.
12. Chen D., Yang H., Cao Y., Cheng W., Duan T., Fan C. et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(2):130–136. https://doi.org/10.1002/ijgo.13146.
13. Inoyatov A.S.H., Ikhtiyarova G.A., Musaeva D.M., Karimova G.K. Assessment of the status of pregnant women with diabetes mellitus infected with COVID-19. *Novyy den v meditsine = A New Day in Medicine.* 2020;(2):101–103. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43138013.
14. Orekhova L.Yu., Zhavoronkova M.D., Suborova T.N. Modern technologies for bacteriological examination of periodontal spaces. *Parodontologiya = Periodontology*. 2013;18(2):9–13. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20678451.
15. Martynova E.A., Makeeva I.M., Rozhnova E.V. Oral cavity as local ecological system. *Stomatologiya = Stomatology*. 2008;87(3):68–75. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11517414.
16. Abourida Y., Rebahi H., Oussayeh I., Chichou H., Fakhir B., Soummani A. et al. Management of severe COVID-19 in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2020:8852816. https://doi.org/10.1155/2020/8852816.
17. Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Discussion issues of guidelines for the management of pregnant women with COVID-19. *Zhenskoye zdorovye i reproduktsiya = Women's health and reproduction.* 2020;2(45). (In Russ.) Available at: https://whfordoctors.su/statyi/diskussionnye-voprosy-rekomendacij-po-vedeniju-beremennyh-s-covid-19.
18. Kotlyar A., Grechukhina O., Chen A., Popkhadze S., Grimshaw A., Tal O. et al. Vertical transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):35–53. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049.
19. Petrov I.A., Belova O.E., Chernavscy A.F. The usage of oral irrigator by pregnant women with the early stages of periodontal diseases. *Problemy stomatologii = Actual Problems in Dentistry.* 2016;12(2). (In Russ.) https://doi.org/10.18481/2077-7566-2016-12-2-43-49.
20. Suvirina M.B., Mashayko A.V., Khristenko A.S., Salmanova S.A. Dental status of pregnant women in different gestation periods. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal.* 2017;(4):104–108. (In Russ.) Available at: http://eport.fesmu.ru/dmj/20174/2017426.aspx.
21. Mascio D.D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;2(2):100—107. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107.

Вклад авторов:

Концепция статьи –**Есаян М.С., Зайдиева З.С., Гасанова Л.Г.**
Написание текста – **Зайдиева З.С., Гасанова Л.Г.**
Обзор литературы – **Безуглова Е.С.**
Перевод на английский язык – **Зайдиева З.С., Гасанова Л.Г.**
Анализ материала – **Безуглова Е.С., Зайдиева З.С.**
Статистическая обработка – **Зайдиева З.С., Гасанова Л.Г.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Margarita S. Esayan, Zulya S. Zaydiyeva, Ludmila G. Gasanova**
Text development – **Zulya S. Zaydiyeva, Ludmila G. Gasanova**
Literature review – **Elena S. Bezuglova**
Translation into English – **Zulya S. Zaydiyeva, Ludmila G. Gasanova**
Material analysis – **Elena S. Bezuglova, Zulya S. Zaydiyeva**
Statistical processing – **Zulya S. Zaydiyeva, Ludmila G. Gasanova**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Есаян Маргарита Саниевна, аспирант кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; zaidievarita@mail.ru
Гасанова Людмила Гамзатовна, ассистент кафедры стоматологии детского возраста, Дагестанский государственный медицинский университет; 367012, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1; 2626828@mail.ru
Зайдиева Зуля Семеновна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим отделением, Родильный дом Городской клинической больницы №40; 129336, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6; dr.zaydieva@mail.ru
Безуглова Елена Сергеевна, врач-гематолог консультативно-диагностического отделения, Родильный дом Городской клинической больницы №40; 129336, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6; dr92helen@gmail.com

Information about the authors:

Margarita S. Esayan, Postgraduate Student, Department of Dental Therapy, Institute of Dentistry named after E.V. Borovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zaidievarita@mail.ru
Ludmila G. Gasanova, Teaching Assistant of Department of Pediatric Dentistry, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia; 2626828@mail.ru
Zulya S. Zaydiyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of Consultative and Diagnostic Department, Birth Centre of City Clinical Hospital No. 40; 6, Taymyrskaya St., Moscow, 129336, Russia; dr.zaydieva@mail.ru
Elena S. Bezuglova, Haematologist, Consultative and Diagnostic Department, Birth Centre of City Clinical Hospital No. 40; 6, Taymyrskaya St., Moscow, 129336, Russia; dr92helen@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-151-155

Краткое сообщение / Short report

Стрии у беременных

Е.В. Дворянкова, https://orcid.org/0000-0002-2458-419X, dvoriankova@mail.ru

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Возникновение стрий на коже может быть связано с рядом факторов: при быстром увеличении веса, гипертрофии мышц, эндокринопатиях, увеличении груди, как побочный эффект длительного местного применения сильных кортикостероидов. В редких случаях стрии могут быть осложнением при использовании тканевых расширителей. Наиболее часто этот косметический дефект развивается на коже бедер, живота, молочных желез у женщин и плеч у мужчин.

Стрии беременных являются распространенным косметическим дефектом на коже. Развитие стрий связано с растяжением и разрывом соединительной ткани у предрасположенных лиц на фоне воздействия генетических и гормональных факторов. Появление striae gravidarum не оказывает значимого влияния на здоровье пациентов, однако косметический дефект, вызываемый появлением стрий, может вызвать психоэмоциональный (психоэмоциональный) стресс и привести к снижению качества жизни.

Развитие стрий отличается определенной стадийностью. Начальный период развития стрий – красные (незрелые) стрии – характеризуется отсутствием изменений в эпидермисе и признаками воспаления в дерме. Появление белых (зрелых) стрий сопровождается нарушением архитектоники сети эластичных волокон и изменениями вязкоупругих свойств пораженной кожи, которая становится значительно менее эластичной.

Для коррекции стрий применяют наружные средства, способствующие увлажнению и смягчению кожи, стимулирующие процессы образования коллагена, а также методы физиотерапевтического воздействия. Однако многие из них имеют противопоказания к применению во время беременности. В статье рассмотрены вопросы применения косметических средств, разрешенных во время беременности.

Ключевые слова: striae gravidarum, гидроксипролизилан С, масло шиповника, тритерпены *Centella asiatica,* витамин Е

Для цитирования: Дворянкова Е.В. Стрии у беременных**.** *Медицинский совет.* 2021;(13):151–155. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-151-155.

Конфликт интересов: статья подготовлена при содействии компании UNION-SWISS (Pty) LIMITED, это никак не повлияло на мнение автора.

Striae of pregnancy

Evgeniya V. Dvoriankova, https://orcid.org/0000-0002-2458-419X, dvoriankova@mail.ru

Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Striae may form on the skin due to a number of factors: rapid weight gain, muscle hypertrophy, endocrinopathies, breast enlargement, as a side effect of long-term topical use of strong corticosteroids. However, in some rare circumstances, striae can develop as a complication due to the use of tissue expanders. This cosmetic defect develops most often on the skin of the thighs, abdomen, mammary glands in women and the shoulders in men.

Striae of pregnancy are a common cosmetic skin defect. The development of striae is associated with stretching and rupture of connective tissue in susceptible individuals against the background of influence of genetic and hormonal factors. The appearance of striae gravidarum does not have a significant effect on the health of patients, however, a cosmetic defect caused by the appearance of striae can generate psychoemotional (psychoemotional) stress and lead to a decrease in quality of life.

The striae development occurs in certain stages. The initial period of striae development – red (immature) striae – is characterized by the absence of changes in the epidermis and signs of inflammation in the dermis. The appearance of white (mature) striae is accompanied by the architectural distortion of elastic fibre net and changes in the viscoelastic properties of the affected skin, which becomes much less elastic.

The correction of striae requires topical treatment that help moisturize and soften the skin, stimulate the processes of collagen production, as well as physiotherapy techniques. However, many of them have contraindications for use during pregnancy. The article discusses the issues of the use of cosmetic products that can be used during pregnancy.

Keywords: striae gravidarum, hydroxyprolysilane C, rosehip oil, triterpenes *Centella asiatica*, vitamin E

For citation: Dvoriankova E.V. Striae of pregnancy.. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(13):151–155. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-151-155.

Conflict of interest: The article was prepared with the support of UNION-SWISS (Pty) LIMITED, which did not really affect the authors' opinion one way or the other.

© Дворянкова Е.В., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Стрии (*син.* striae gravidarum, растяжки) являются достаточно распространенными кожными проявлениями, которые наблюдаются примерно у 50–90% беременных женщин [1]. Однако такие изменения кожного покрова могут возникать и при других состояниях, например при быстром увеличении веса, гипертрофии мышц (у культуристов), эндокринопатиях (синдром Кушинга), увеличении груди (при лактации) или как побочный эффект длительного местного применения сильных кортикостероидов. В редких случаях стрии могут быть осложнением при использовании тканевых расширителей. Наиболее часто этот косметический дефект развивается на коже бедер, живота, молочных желез у женщин и плеч у мужчин [2].

Несмотря на то что появление стрий у беременных женщин является очень распространенным, если не сказать ожидаемым, явлением, оно часто вызывает психоэмоциональный (психоэмоциональный) дискомфорт, а в некоторых случаях и значительное снижение качества жизни.

На протяжении всей истории стрии были причиной страданий для беременных женщин. Еще в 16 г. до н. э. поэт Овидий упоминал о женщинах, которые сами прерывали беременность, чтобы избежать появление растяжек. Древние египтяне применяли целый ряд различных средств для устранения стрий. Плиний Старший в I в. н. э. рекомендовал незрелое оливковое масло и морскую соль для коррекции этого кожного дефекта [3].

Появление стрий вызывает не меньшую озабоченность у наших современниц. Это послужило причиной проведения множества исследований, направленных на изучение причин появления этих дефектов кожи и поиск методов их коррекции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления стрий имеют некоторые особенности в зависимости от давности их существования. Вначале они представлены в виде плоских полос от розового до красного цвета (красные стрии, незрелые стрии), которые затем становятся приподнятыми, более длинными, широкими и фиолетово-красными. В течение последующих нескольких месяцев или лет красные стрии становятся гипопигментированными (белые стрии, зрелые стрии), располагаются параллельно линиям натяжения кожи и выглядят в виде рубцовых, морщинистых, белых, атрофических изменений на коже. Как правило, стрии располагаются симметрично в местах наибольшего растяжения кожного покрова.

В подавляющем большинстве случаев стрии имеют благоприятный прогноз и являются лишь косметическим дефектом. Однако иногда их появление может сопровождаться легким зудом, жжением, ощущением дискомфорта, что наиболее выражено на груди, животе, бедрах. Кроме этого, атрофичная кожа в области стрий в определенных случаях может подвергаться мацерации, изъязвлению, разрыву при травмах.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Наиболее часто, почти в 90% случаев, стрии возникают в период беременности. Как правило, они начинают появляться в конце второго — начале третьего триместра беременности, однако существуют данные, что у 43% женщин стрии развиваются до 24-й нед. беременности [2]. Непосредственной причиной возникновения стрий у беременных всегда считалось быстрое растяжение кожи с последующим разрывом ее структурных элементов. Однако результаты проведения ряда клинических и научных исследований продемонстрировали, что данная патология кожи имеет более сложный механизм развития.

Этиопатогенез стрий включает комбинацию генетических, гормональных факторов и механического воздействия (растяжения) на соединительную ткань, что реализуется на фоне воздействия факторов риска. Так, были выявлены независимые предикторы развития стрий у беременных: молодой возраст, наличие стрий у ближайших родственников, особенно у матери, увеличение веса до беременности и до родов, большой вес плода, отсутствие – наличие хронических заболеваний [4].

Интересно, что непосредственно растяжение кожи оказалось довольно спорным триггером, поскольку результаты исследований продемонстрировали противоречивую связь между появлением стрий и такими факторами, как увеличение веса беременной, обхвата живота и бедер [5, 6].

Что касается гормональных факторов, то в областях локализации стрий обнаружилось в два раза больше рецепторов эстрогена, повышенное содержание андрогенов и глюкокортикоидных рецепторов по сравнению с визуально не измененной кожей [7]. Считается, что изменение гормонального фона во время беременности влияет на соединительную ткань, что создает условия для образования разрывов кожи и появления стрий при растяжении. Этим можно объяснить высокую частоту развития данных дефектов кожи именно у беременных женщин.

Тем не менее главными причинами возникновения стрий считаются аномалии эластических волокон, коллагеновых фибрилл и других компонентов внеклеточной мембраны [8].

ГИСТОЛОГИЯ

Результаты гистологических исследований кожи в области стрий показали, что на начальной стадии, т. е. при красных стриях, эпидермис почти не изменен, однако дерма отечна, с периваскулярными лимфоцитарными скоплениями, указывающими на наличие локального воспаления. С течением времени эпидермис становится тонким, атрофичным, наблюдается притупление сосочков дермы и отсутствие придатков кожи [9].

Проведенные гистологические исследования свидетельствуют о первичном нарушении нормальной сети эластичных волокон как важном предикторе развития стрий. Так, при формировании стрий во время беременности в средних и глубоких слоях дермы появляются короткие, неорганизованные, тонкие нитевидные фибриллы. Эти

органеллы богаты тропоэластином и сохраняются в послеродовом периоде, не образуя нормальных эластических волокон. Данные изменения сопровождаются повышенной экспрессией генов тропоэластина и фибриллина-1 [8].

Нарушение сети эластиновых волокон приводит к изменениям вязкоупругих свойств пораженной кожи, которая становится значительно менее эластичной. Также в области стрий увеличивается анизотропия кожи. На этих участках наблюдается атрофия дермы, сопровождающаяся сглаживанием ее сосочков аналогично тому, как это происходит в рубцовой ткани. Кроме этого, происходит уменьшение содержания эластичных волокон, преимущественно в папиллярной дерме, а также уменьшение вертикальных фибриллиновых волокон, прилегающих к кожно-эпидермальному соединению [8]. Коллагеновые волокна также претерпевают изменения и визуализируются в виде плотных упакованных участков коллагеновых пучков, расположенных горизонтально относительно поверхности кожи [10].

Что касается цвета стрий, то отличие их окраски от окружающих кожных покровов является главным образом результатом изменений в концентрации меланина и интенсивности рассеяния света, но не присутствия сосудистых компонентов (гемоглобинов) [11].

Кроме этого, в ходе проведения гистологических исследований стрий у беременных не было обнаружено никаких различий между поверхностной концентрацией маркера воспаления (IL-1a) непосредственно в участках измененной кожи по сравнению с окружающими кожными покровами, что указывает на отсутствие острых воспалительных процессов при формировании белых стрий. Однако выраженность пигментации кожи в области стрий всегда была значительно менее выраженной по сравнению с прилегающей кожей [9].

Следует отметить, что выявленные гистологические особенности кожи в областях формирования стрий не приводили к нарушению барьерной функции кожи. Отмечались лишь небольшие отличия в степени увлажнения кожи на стриях по сравнению с окружающими кожными покровами [11].

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Несмотря на то что striae gravidarum не представляют никакой угрозы для жизни и здоровья пациентов, можно предположить, что косметический дефект, к которому они приводят, может вызвать психоэмоциональный стресс, пошатнуть уверенность в себе и заставить женщин беспокоиться о том, что они станут менее привлекательными. Эти факторы могут привести к развитию довольно серьезных психологических проблем после родов. Очевидно, что такой косметический дефект может снизить и качество жизни пациенток. Однако исследований, направленных на изучение влияния стрий на качество жизни и психоэмоциональный статус женщин, было проведено крайне мало на ограниченных выборках.

Вместе с тем те немногие результаты исследований качества жизни пациенток со striae gravidarum свидетельствуют о некотором ухудшении данного показателя [12, 13].

ТЕРАПИЯ

Основной целью лечения, а точнее сказать, коррекции стрий являются выработка коллагена в коже, улучшение васкуляризации и устранение неровностей кожи. Однако на сегодняшний день полное устранение striae gravidarum на коже практически невозможно. Тем не менее поиск эффективных и безопасных (особенно в случае применения у беременных женщин) методов профилактики и коррекции данной патологии кожи продолжается.

Результаты многочисленных наблюдений показали, что наилучшие результаты от проводимых терапевтических мероприятий достигаются на ранних этапах образования стрий. Следовательно, красные стрии поддаются коррекции лучше, чем белые. Поэтому мы фокусируемся на лечении именно красных стрий. Так, результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием беременных женщин показали, что выраженность стрий может быть уменьшена путем местного применения смягчающего и увлажняющего средства, содержащего гидроксипролизилан С, масло шиповника, тритерпены *Centella asiatica* и витамин Е [14].

В другом проспективном рандомизированном открытом исследовании было установлено, что микродермабразия столь же эффективна, как и ежедневное применение крема, содержащего 0,05%-ный третиноин, в снижении выраженности ранних стрий [15]. В то же время эффективным оказалось применение микродермабразии в сочетании с локальным введением плазмы, обогащенной тромбоцитами [16]. Однако эти методы не могут быть рекомендованы беременным и лакирующим женщинам.

Другие методы коррекции стрий: воздействие неинвазивным многополярно-импульсным электромагнитным полем, введение микроигл – также могут быть относительно эффективными, но вместе с тем противопоказаны при беременности и лактации [17, 18].

Использование лазерных методов коррекции рубцов, а также стрий стало прорывом в эстетической медицине. В случае красных стрий гемоглобин может выступать в качестве хромофора для лазеров, применяемых в сосудистой хирургии. Например, импульсный лазер на красителе с длиной волны 585 нм, с размером пятна 10 мм и мощностью 3,0 Дж/см^2 оказался эффективен при коррекции красных стрий и его применение способствовало восстановлению сети эластиновых волокон [19]. Однако и этот метод может быть применен только после родов.

Таким образом, несмотря на разнообразие методов коррекции стрий, большинство их них не могут быть рекомендованы к применению у беременных женщин.

Масло Bio-Oil® для ухода за кожей является полностью натуральным продуктом, созданным для улучшения внешнего вида рубцов и стрий. Этот продукт эффективно и безопасно может применяться у беременных. Кроме этого, масло может быть эффективно и для устранения пигментации, а также для ухода за возрастной и обезвоженной кожей.

Bio-Oil® содержит довольно широкий перечень натуральных масел (*табл.*).

Натуральные масла, входящие в состав Bio-Oil®, богаты линолевой и ланолиновой кислотами, играющими важную роль

Таблица. Состав масла Bio-Oil®
Table. Bio-Oil® formulation

Категория	Ингредиент	Наименование INCI (Европа)	Наименование INCI (США)
Базовые масла	Масло соевых бобов	Glycine Soja Oil	Glycine Soja (Soybean) Oil
	Масло семян подсолнечника	Helianthus Annuus Seed Oil	Helianthus Annuus (Sunflower) Seed Oil
	Масло семян сафлора	Carthamus Tinctorius Seed Oil	Carthamus Tinctorius (Safflower) Seed Oil
Специальные масла	Масло семян жожоба	Salvia Hispanica Seed Oil	Salvia Hispanica (Chia) Seed Oil
	Масло семян чиа	Lavandula Angustifolia Oil	Lavandula Angustifolia Oil
	Масло семян граната	Punica Granatum Seed Oil	Punica Granatum (Pomegranate) Seed Oil
	Масло инка-инчи	Plukenetia Volubilis Seed Oil	Plukenetia Volubilis (Inca Inchi) Seed Oil
Витамины	Масло из зародышей пшеницы	Triticum Vulgare Germ Oil	Triticum Vulgare (Wheat) Germ Oil
	Масло шиповника	Rosa Canina Fruit Oil	Rosa Canina (Rosehip) Fruit Oil
Растительные экстракты и эфирные масла	Масло ромашки	Anthemis Nobilis Flower Oil	Anthemis Nobilis (Chamomile) Flower Oil
	Масло лаванды	Lavandula Angustifolia Oil	Lavandula Angustifolia (Lavender) Oil
	Масло розмарина	Rosmarinus Officinalis Leaf Oil	Rosmarinus Officinalis (Rosemary) Leaf Oil
	Масло календулы	Calendula Officinalis Extract	Calendula Officinalis Flower Extract
	Масло пачули	Pogostemon Cablin Leaf Oil	Pogostemon Cablin (Patchouli) Leaf Oil
Противовоспалительные ингредиенты	Бисаболол	Bisabolol	Bisabolol
Антиоксиданты	Токоферол	Tocopherol	Tocopherol

в сохранении структурной целостности и барьерной функции кожи, а также другими жирными кислотами и витаминами [20].

Так, масло соевых бобов состоит из 54% линолевой кислоты, 24% олеиновой кислоты и 7% линоленовой кислоты [21]. Это масло питает кожу, улучшая ее текстуру, увлажняет ее путем уменьшения трансэпидермальной потери воды и способствует восстановлению кожного барьера. Кроме этого, соевое масло помогает устранять возрастные изменения кожи, обладает антиоксидантным и легким отбеливающим действием [22].

Масла семян подсолнечника и семян инка-инчи богаты ненасыщенными жирными кислотами, содержат большое количество линолевой кислоты – 62 и 34–39% соответственно, линоленовой кислоты (45–53% в масле семян инка-инчи), что способствует смягчению и увлажнению кожи [23, 24]. Масло сафлоры содержит много (70%) линолевой кислоты [25]. Это определяет его противовоспалительное, антиоксидантное действие и способность ингибировать выработку меланина.

Масло семян жожоба, как известно, широко используется в косметике из-за его высокой окислительной стабильности. Оно обладает отличными органолептическими свойствами, способствует восстановлению кожного барьера, обладает противовоспалительным действием и купирует возрастные изменения кожи [25].

Масло семян чиа содержит 54–67% линоленовой кислоты и 12–21% линолевой кислоты, а также богато антиоксидантами, что определяет его увлажняющие и антивозрастные свойства [26]. Масло из семян граната отличается антиоксидантным и противовоспалительным свойствами [27–29].

Кроме ненасыщенных жирных кислот, в составе Bio-Oil® присутствуют и другие масла, например масло зародышей ядер пшеницы, масло шиповника, а также содержатся витамины и микроэлементы, что благотворно воздействует на кожу.

Растительные экстракты и эфирные масла (масла ромашки, лаванды, розмарина, календулы, пачули) в составе Bio-Oil® оказывают противовоспалительное, успокаивающее действие. Антибактериальным и противовоспалительным эффектом обладает и бисаболол — еще один важный компонент Bio-Oil®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, масло Bio-Oil® для ухода за кожей благодаря своему уникальному составу может являться доступной, эффективной и безопасной альтернативой для профилактики и коррекции стрий у беременных и кормящих женщин. Помимо этого, Bio-Oil® может и в дальнейшем применяться в составе комплексной терапии стрий с применением иных, в т. ч. и физиотерапевтических, методов.

Поступила / Received 27.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2021
Принята в печать / Accepted 15.09.2021

Список литературы / References

1. Picard D., Sellier S., Houivet E., Marpeau L., Fournet P., Thobois B. Incidence and risk factors for striae gravidarum. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):699–700. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.06.037.
2. Chang A.L., Agredano Y.Z., Kimball A.B. Risk factors associated with striae gravidarum. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(6):881–885. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.05.030.
3. Owsei T. *Gynecology.* Baltimore: John Hopkins University Press; 1991. Available at: https://books.google.ru/books?hl=ru&lr=&id=YsKWfh31gxwC&oi=fnd&pg=PR9&dq=Owsei.
4. Farahnik B., Park K., Kroumpouzos G., Murase J. Striae gravidarum: Risk factors, prevention, and management. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(2):77–85. https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.11.001.
5. Atwal G.S., Manku L.K., Griffiths C.E., Polson D.W. Striae gravidarum in primiparae. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):965–969. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07427.x.
6. Chang A.L., Agredano Y.Z., Kimball A.B. Risk factors associated with striae gravidarum. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(6):881–885. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.05.030.
7. Cordeiro R.C., Zecchin K.G., de Moraes A.M. Expression of estrogen, androgen, and glucocorticoid receptors in recent striae distensae. *Int J Dermatol.* 2010;49(1):30–32. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.04005.x.
8. Wang F., Calderone K., Smith N.R., Do T.T., Helfrich Y.R., Johnson T.R. et al. Marked disruption and aberrant regulation of elastic fibres in early striae gravidarum. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1420–1430. https://doi.org/10.1111/bjd.14027.
9. Bertin C., Lopes-Da Cunha A., Nkengne A., Roure R., Stamatas G.N. Striae distensae are characterized by distinct microstructural features as measured by non-invasive methods *in vivo*. *Skin Res Technol.* 2014;20(1):81–86. https://doi.org/10.1111/srt.12088.
10. Stamatas G.N., Lopes-DaCunha A., Nkengne A., Bertin C. Biophysical properties of Striae Distensae evaluated in vivo using non-invasive assays. *Skin Res Technol.* 2015;21(2):254–258. https://doi.org/10.1111/srt.12186.
11. Wollina U., Goldman A. Management of stretch marks (with a focus on striae rubrae). *J Cutan Aesthet Surg.* 2017;10(3):124–129. https://doi.org/10.4103/JCASJCAS_118_17.

12. Kordi M., Fakari F.R., Mazloum S.R., Layegh P. Quality of Life Evaluation in Iranian Postpartum Women With and Without Striae Gravidarum. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2016;10(2):e3993. https://doi.org/10.17795/ijpbs-3993.
13. Yamaguchi K., Suganuma N., Ohashi K. Quality of life evaluation in Japanese pregnant women with striae gravidarum: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2012;5:450. https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-450.
14. García Hernández J.Á., Madera González D., Padilla Castillo M., Figueras Falcón T. Use of a specific anti-stretch mark cream for preventing or reducing the severity of striae gravidarum. Randomized, double-blind, controlled trial. *Int J Cosmet Sci*. 2013;35(3):233–237. https://doi.org/10.1111/ics.12029.
15. Hexsel D., Soirefmann M., Porto M.D., Schilling-Souza J., Siega C., Dal'Forno T. Superficial dermabrasion versus topical tretinoin on early striae distensae: a randomized, pilot study. *Dermatol Surg*. 2014;40(5):537–544. https://doi.org/10.1111/dsu.12460.
16. Ibrahim Z.A., El-Tatawy R.A., El-Samongy M.A., Ali D.A. Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striae distensae: clinical and histopathological study. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(4):336–346. https://doi.org/10.1111/jocd.12160.
17. Dover J.S., Rothaus K., Gold M.H. Evaluation of safety and patient subjective efficacy of using radiofrequency and pulsed magnetic fields for the treatment of striae (stretch marks). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(9):30–33. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25276274.
18. Park K.Y., Kim H.K., Kim S.E., Kim B.J., Kim M.N. Treatment of striae distensae using needling therapy: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2012;38(11):1823–1828. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02552.x.
19. McDaniel D.H., Ash K., Zukowski M. Treatment of stretch marks with the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Dermatol Surg*. 1996;22(4):332–337. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1996.tb00326.x.
20. Elias P.M., Brown B.E., Ziboh V.A. The permeability barrier in essential fatty acid deficiency: Evidence for a direct role for linoleic acid in barrier function. *J Invest Dermatol*. 1980;74(4):230–233. Available at: https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)45763-X/pdf.
21. Ivanov D.S., . Lević J.D., Sredanović S.A. Fatty acid composition of various soybean products. *Food Feed Res*. 2010;37(2):65–70. Available at: https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=RS2011002382.
22. Hollinger J.C., Angra K., Halder R.M. Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(2):28–37. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552273.
23. Eichenfield L.F., McCollum A., Msika P. The benefits of sunflower oleodistillate (SOD) in pediatric dermatology. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(6):669–675. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.01042.x.
24. Saengsorn K., Jimtaisong A. Determination of hydrophilic–lipophilic balance value and emulsion properties of sacha inchi oil. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2017;7(12):1092–1096. https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.10.011.
25. Lin T.-K., Zhong L., Santiago J.L. Antiinflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *Int J Mol*. 2018;19(1):70. https://doi.org/10.3390/ijms19010070.
26. Parker J., Schellenberger A.N., Roe A.L., Oketch-Rabah H., Calderón A.I. Therapeutic perspectives on chia seed and its oil: A review. *Planta Med*. 2018;84(09/10):606–612. https://doi.org/10.1055/a-0586-4711.
27. Mistry N. Guidelines for formulating antipollution products. *Cosmetics*. 2017;4(4):57. https://doi.org/10.3390/cosmetics4040057.
28. Пономарева С.Ю., Вандышев В.В., Суслина С.Н. Масло граната, как источник фитоэстрогенов. *Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2006;8(12):614. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23776217.
Ponomareva S.Yu., Vandyshev V.V., Suslina S.N. Pomegranate oil as a source of phytoestrogens. *Elektronnyy sbornik nauchnykh trudov "Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke" = On line Scientific & Educational Bulletin "Health and Education Millennium"*. 2006;8(12):614.(In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23776217.
29. Новрузов Э.Н., Зейналова А.М. Биологическая активность и терапевтическое действие гранатового масла. *Растительные ресурсы*. 2019;55(2):186–194. https://doi.org/10.1134/S0033994619020080.
Novruzov E.N., Zeynalova A.M. Biological activity and therapeutic effect of pomegranete seed oil. *Rastitelnyye resursy = Plant Resources*. 2019;55(2):186–194. (In Russ.) https://doi.org/10.1134/S0033994619020080.

Информация об авторе:

Дворянкова Евгения Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; dvoriankova@mail.ru

Information about the author:

Evgeniya V. Dvoriankova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the RAS; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; dvoriankova@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-156-161

Оригинальная статья / Original article

Йодный дефицит у беременных и новорожденных Саратовской области: современное состояние проблемы

Н.А. Курмачева[1]✉, kurmna@mail.ru, **М.Ю. Свинарёв[1,2]**, **Ю.В. Черненков[1]**, **О.С. Панина[1]**, **К.В. Яковлева[1]**, **С.В. Анисимова[2]**

[1] Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

[2] Саратовская областная детская клиническая больница; 410028, Россия, Саратов, ул. Вольская, д. 6

Резюме

Введение. Йодный дефицит остается актуальной проблемой для Российской Федерации. Беременным женщинам необходим профилактический прием препаратов калия йодида в дозе 200–250 мкг в сутки. Для мониторинга степени тяжести йодного дефицита в регионах и эффективности пренатальной йодной профилактики целесообразно использовать показатель числа новорожденных с неонатальной гипертиреотропинемией (повышением уровня тиреотропного гормона более 5 мкМЕ/л) по результатам скрининга на врожденный гипотиреоз.

Цель. Оценить динамику степени тяжести йодного дефицита и эффективности йодной профилактики у беременных женщин и новорожденных в Саратовской области на основании частоты неонатальной гипертиреотропинемии за последние 25 лет.

Материалы и методы. Проанализирована частота неонатальной гипертиреотропинемии у новорожденных в Саратовской области за 1996–2000 и 2015–2020 гг. Всего было обследовано 229 625 детей.

Результаты и обсуждение. В 1996–2000 гг. неонатальная гипертиреотропинемия выявлялась у 37,4% новорожденных, что свидетельствовало о наличии в регионе умеренного йодного дефицита. В 2015–2020 гг. на фоне проведения групповой йодной профилактики у беременных частота неонатальной гипертиреотропинемии уменьшилась в 5,42 раза – до 6,9% ($p < 0,0001$), однако остается выше целевых показателей Всемирной организации здравоохранения для йодобеспеченных регионов (< 3%), что свидетельствует о сохранении легкого йодного дефицита у беременных и новорожденных Саратовской области.

Выводы. Несмотря на обязательное назначение врачами пренатальной групповой йодной профилактики, у беременных женщин и новорожденных Саратовской области сохраняется недостаточное потребление йода, что требует дальнейшего совершенствования системы региональных мероприятий по ликвидации йодного дефицита в группах риска. Однако существенный прогресс в борьбе с йододефицитом в питании населения России может быть достигнут только после принятия федерального закона о всеобщем йодировании соли.

Ключевые слова: йодный дефицит, беременные, новорожденные, неонатальная гипертиреотропинемия, пренатальная йодная профилактика

Для цитирования: Курмачева Н.А., Свинарёв М.Ю., Черненков Ю.В., Панина О.С., Яковлева К.В., Анисимова С.В. Йодный дефицит у беременных и новорожденных Саратовской области: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2021;(13):156–161. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-156-161.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iodine deficiency in pregnant women and newborns in the Saratov region: current state of the problem

Natalia A. Kurmacheva[1]✉, kurmna@mail.ru, **Michail Yu. Svinarev[1,2]**, **Yura V. Chernenkov[1]**, **Olga S. Panina[1]**, **Kristina V. Yakovleva[1]**, **Svetlana V. Anisimova[2]**

[1] Razumovsky Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

[2] Saratov Regional Children's Clinical Hospital; 6, Volskaya St., Saratov, 410028, Russia

Abstract

Introduction. Iodine deficiency remains an urgent challenge for the Russian Federation. Pregnant women should receive prophylactic potassium iodide supplements at a dose of 200–250 mcg per day. To monitor the severity of iodine deficiency in the regions and the efficacy of prenatal iodine prophylaxis, it is prudent to use the neonatal hyperthyrotropinemia rate for newborns (thyroid-stimulating hormone level is higher than 5 μIU/L) based on the results of congenital hypothyroidism screening.

Objective. To assess the changes in the severity of iodine deficiency and the efficacy of iodine prophylaxis in pregnant women and newborns in the Saratov region based on the incidence of neonatal hyperthyrotropinemia over the past 25 years.

Materials and methods. The incidence of neonatal hyperthyrotropinemia in newborns in the Saratov region for the period of 1996–2000 and 2015–2020 was analysed. In total, 229,625 children were examined.

Results and discussion. In 1996–2000, neonatal hyperthyrotropinemia was detected in 37.4% of newborns, which was evidence of the presence of moderate iodine deficiency in the region. In 2015–2020, the incidence of neonatal hyperthyrotropinemia decreased by 5.42 times to 6.9% ($p < 0.0001$) against the background of group iodine prophylaxis in pregnant women, but

© Курмачева Н.А., Свинарёв М.Ю., Черненков Ю.В., Панина О.С., Яковлева К.В., Анисимова С.В., 2021

remained higher than the World Health Organization targets for iodine-rich regions (<3%) suggesting the preservation of mild iodine deficiency in pregnant women and newborns in the Saratov region.
Conclusions. Despite the obligatory doctor's prescription of prenatal group iodine prophylaxis, there is still iodine insufficiency in pregnant women and newborns in the Saratov region, which requires further improvement of the regional iodine deficiency eradication action system in the risk groups. However, significant advances in the fight against iodine deficiency in the nutrition of the Russian population can only be achieved after the adoption of the federal law on universal salt iodization.

Keywords: iodine deficiency, pregnant women, newborns, neonatal hyperthyrotropinemia, prenatal iodine prophylaxis

For citation: Kurmacheva N.A., Svinarev M.Yu., Chernenkov Yu.V., Panina O.S., Yakovleva K.V., Anisimova S.V. Iodine deficiency in pregnant women and newborns in the Saratov region: current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):156–161. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-156-161.

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

ВВЕДЕНИЕ

Йодный дефицит остается актуальной проблемой для Российской Федерации [1, 2]. Недостаточное потребление йода будущей матерью повышает риск акушерских и перинатальных осложнений, снижения когнитивных функций у потомства [3–5].

Нарушения умственного развития у детей вследствие йодного дефицита во внутриутробном периоде можно предотвратить, если начать профилактический прием йода еще до наступления беременности [6]. Беременные женщины в России являются группой населения, которой врачи, согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» от 1 ноября 2012 г., обязаны назначать прием препаратов калия йодида в дозе 200–250 мкг в сутки.

Для мониторинга степени тяжести йодного дефицита в регионах и эффективности пренатальной йодной профилактики целесообразно использовать показатель числа новорожденных с неонатальной гипертиреотропинемией (НГТ) по результатам скрининга на врожденный гипотиреоз [7, 8]. НГТ представляет собой повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) более 5 мкМЕ/л у новорожденных. Основной причиной повышения уровня ТТГ у новорожденных в йододефицитных регионах является недостаточное потребление йода беременными женщинами [8]. Поэтому НГТ в 1994 г. была признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) одним из критериев оценки степени тяжести йодного дефицита. Согласно рекомендациям ВОЗ, в регионах с достаточным йодным обеспечением НГТ регистрируется не более чем у 3% новорожденных, на территориях с легким йодным дефицитом этот показатель составляет 3–19,9%, с умеренным – 20–39,9%, с тяжелым – ⩾ 40%[1].

[1] WHO, UNICEF and ICCIDD. *Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control through Salt Iodization*. 1994. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715.

Показатель частоты НГТ для оценки степени тяжести йододефицита и мониторинга эффективности профилактических программ является экономически выгодным, поскольку скрининг охватывает практически всех новорожденных на данной территории и не требует дополнительных материальных затрат [7, 8]. Так, в 2012–2015 гг. охват новорожденных неонатальным скринингом на врожденный гипотиреоз в Росии составил 98,0–99,8% [9].

Следует отметить, что в регионах, где не налажена массовая йодная профилактика, в условиях реализации групповой профилактики йододефицита среди беременных женщин мониторинг частоты НГТ является чувствительным индикатором адекватности потребления йода именно в популяции беременных женщин [7, 8].

В Саратовской области более 20 лет назад было доказано наличие йодного дефицита средней степени тяжести [10], поэтому мониторинг эффективности йодной профилактики у беременных женщин и новорожденных представляет собой актуальную и важную проблему.

Цель исследования – оценить динамику степени тяжести йодного дефицита и эффективности йодной профилактики у беременных женщин и новорожденных в Саратовской области на основании частоты неонатальной гипертиреотропинемии за последние 25 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз у новорожденных в Саратовской области за 1996–2000 гг. (всего 95 657 определений неонатального ТТГ) и 2015–2020 гг. (за данный период было обследовано 133 968 новорожденных). Общая выборка обследованных составила 229 625 детей.

В настоящее время в Российской Федерации скрининг новорожденных проводится в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» от 22 марта 2006 г. На основании

этого приказа во всех субъектах РФ приняты территориальные ведомственные нормативные акты. Вопросы, касающиеся скрининга новорожденных, отражены также в «Порядке оказания неонатологической медицинской помощи» (приказ Минздравсоцразвития России № 409н от 1 июня 2010 г.) [9].

Исследование неонатального ТТГ на территории Саратовской области проводится в лаборатории селективного скрининга медико-генетической консультации Саратовской областной детской клинической больницы (главный врач – д.м.н. М.Ю. Свинарёв) иммунофлюоресцентным методом с помощью тест-систем DELFIA Neonatal hTSH (PerkinElmer, Финляндия) в рамках Федеральной программы скрининга врожденных нарушений обмена веществ. Уровень неонатального ТТГ исследуется в высушенных образцах капиллярной крови, забор которой осуществляется сотрудниками родовспомогательных учреждений у доношенных детей на 2–5-е сутки после рождения, у недоношенных – на 7–14-й день жизни, но не позднее трех суток после забора крови.

В данном исследовании были обработаны бумажные отчеты медико-генетической консультации Саратовской областной детской клинической больницы, затем была сформирована электронная база данных и проведен статистический анализ. Учитывалось число новорожденных с НГТ (уровнем ТТГ > 5 мкМЕ/л), являющейся одним из индикаторов степени тяжести йодного дефицита в регионах[2].

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении бинарных признаков с целью определения статистической значимости различий использовали критерий Фишера. Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез принимали < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в 1996–2000 гг., было установлено, что Саратовская область является регионом со среднетяжелым природным дефицитом йода [10] в соответствии с критериями ВОЗ[3] (*табл. 1*).

Важным является тот факт, что частота НГТ (37,4%) и показатель медианы ренальной экскреции йода у школьников препубертатного возраста (38,5 мкг/л) оказались наиболее информативными индикаторами. Была получена существенная обратная корреляционная взаимосвязь между ними (r = –0,69), что позволило сделать вывод о целесообразности использования результатов неонатального скрининга врожденного гипотиреоза для эпидемиологической оценки и мониторинга тяжести йодного дефицита в регионе [10].

В отличие от некоторых регионов России, на территории Саратовской области не существовало официальных программ по ликвидации йодного дефицита в группах риска (у беременных, кормящих женщин и детей). Однако начиная с 1999 г. ежегодно в планы работы Министерства здравоохранения Саратовской области включались научно-практические конференции и семинары для врачей, посвященные диагностике, лечению и профилактике йододефицитных заболеваний у беременных женщин, проводившиеся с участием сотрудников профильных кафедр Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского. В результате этих образовательных программ уже более 10 лет на территории области всем беременным и кормящим женщинам врачи первичного звена здравоохранения назначают йодосодержащие препараты в суточной дозировке 200–250 мкг согласно рекомендациям

[2] WHO, UNICEF and ICCIDD. *Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control through Salt Iodization*. 1994. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715.

[3] WHO, UNICEF and ICCIDD. *Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control through Salt Iodization*. 1994. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715.

Таблица 1. Эпидемиологические показатели степени тяжести йодного дефицита в Саратовской области согласно критериям Всемирной организации здравоохранения

Table 1. Epidemiological iodine deficiency severity index score in the Saratov region according to the World Health Organization criteria

Критерий ВОЗ	Референтная популяция	Степень тяжести йодного дефицита по критериям ВОЗ*, %				Показатели по Саратовской области [10]	
		Отсутствие дефицита йода	легкая	средняя	тяжелая	Число обследованных, абс. значения	Полученные результаты, %
Частота зоба по данным пальпации	дети препубертатного возраста	< 5	5–19,9	20–29,9	⩾ 30	109 135	35,8
Частота тиромегалии > 97-го перцентиля (сонография)	дети препубертатного возраста	< 5	5–19,9	20–29,9	⩾ 30	1253	25,8
Медиана йодурии, мкг/л	дети препубертатного возраста	> 100	50–99	20–49	< 20	654	38,5
Частота ТТГ цельной крови >5 мкМЕ/л	новорожденные	< 3	3–19,9	20–39,9	⩾ 40	95 657	37,4

* WHO, UNICEF and ICCIDD. *Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control through Salt Iodization*. 1994. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715.

Таблица 2. Динамика частоты неонатальной гипертиреотропинемии в Саратовской области с 1996 по 2020 г. по данным скрининга на врожденный гипотиреоз
Table 2. Changes in the incidence of neonatal hyperthyroidism in the Saratov region from 1996 to 2020, according to the findings of congenital hypothyroidism screening

Годы	Всего обследовано новорожденных	Число детей с ТТГ > 5 мкМЕ/л	Частота НГТ, %
1996–2000	95 657	35 776	37,4[1]
2015	22 914	2105	9,2
2016	27 051	1988	7,3
2017	23 570	1301	5,5
2018	22 284	1320	5,9
2019	19 748	1468	7,4
2020	18 401	1108	6,0
2015–2020	133 968	9290	6,9[2]

Примечание. Значимость различий $p^{1-2} < 0{,}0001$.

ВОЗ от 2007 г.[4]. Весомое влияние на осуществление пренатальной йодной профилактики на всей территории России оказал уже упомянутый нами приказ Министерства здравоохранения РФ № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» от 1 ноября 2012 г., действовавший до конца 2020 г., в который был включен пункт об обязательном назначении йодосодержащих препаратов женщинам в периоды беременности и грудного вскармливания.

В 2015–2020 гг. на фоне проведения групповой йодной профилактики у беременных частота НГТ в среднем уменьшилась в 5,42 раза – до 6,9% ($p < 0{,}0001$). Показатели НГТ в отдельные годы этого периода составляли от 9,2 до 5,5% (*табл. 2*), однако оставались выше целевых показателей ВОЗ для йодобеспеченных регионов (< 3%), что свидетельствует о сохранении в настоящее время легкого йодного дефицита у беременных и новорожденных Саратовской области.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными исследования, проведенного в Тюменской области, где в 1994 г. уровень НГТ составлял 43,3%. В процессе реализации региональной программы йодной профилактики у беременных женщин произошло статистически значимое снижение частоты регистрации неонатального ТТГ выше 5 мкМЕ/л до 5% в 2013 г. Следовательно, несмотря на профилактические мероприятия, проводимые в регионе, число новорожденных с НГТ превышало целевые показатели, рекомендованные ВОЗ для йоднасыщенных территорий. Авторы данной работы сделали вывод о недостаточной эффективности проводимых профилактических программ, которые зависят во многом от информированности и комплаентности женщин [7].

В Саратовской области последний мониторинг качества йодной профилактики в гестационном периоде мы провели по данным ретроспективного анализа 171 истории родов и обменной карты матерей с гестационным сахарным диабетом за 2018 г. Было установлено, что йодную профилактику получали прегравидарно только 3,5% женщин, а во время беременности принимали препараты калия йодида лишь 57,9% [11].

Таким образом, в настоящее время охват беременных женщин региона йодной профилактикой является недостаточным, что приводит к персистированию йодного дефицита в гестационном периоде.

ВЫВОДЫ

Несмотря на обязательное назначение врачами групповой пренатальной йодной профилактики, у беременных женщин и новорожденных Саратовской области сохраняется недостаточное потребление йода, что требует дальнейшего совершенствования системы региональных мероприятий по ликвидации йодного дефицита в группах риска. Однако существенный прогресс в борьбе с йододефицитом в питании населения России может быть достигнут только после принятия федерального закона о всеобщем йодировании соли.

В условиях отсутствия в РФ до настоящего времени государственной программы массовой йодной профилактики актуальной задачей является повышение охвата беременных женщин групповой йодной профилактикой путем назначения адекватных доз (200–250 мкг в сутки) препаратов калия йодида.

Поступила / Received 16.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2021
Принята в печать / Accepted 11.09.2021

[4] WHO, UNICEF and ICCIDD. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. 3rd ed. 2007. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1.

Список литературы

1. Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019;15(2):73–82. https://doi.org/10.14341/ket10353.
2. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания как неинфекционная эпидемия: взгляд на проблему в условиях пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):4–8. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000768.
3. Delange F. Iodine Deficiency as a Cause of Brain Damage. *Postgrad Med J*. 2001;77(906):217–220. https://doi.org/10.1136/pmj.77.906.217.
4. Zimmermann M.B., Jooste P.L, Pandav C.S. Iodine Deficiency Disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251–1262. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3.
5. Velasco I., Bath S.C., Rayman M.P. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients*. 2018;10(3):290. https://doi.org/10.3390/nu10030290.
6. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–389. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457.
7. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Ковальжина Л.С. Неонатальная гипертиреотропинемия – индикатор оценки тяжести йодного дефицита в популяции? *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015;11(3):47–53. https://doi.org/10.14341/ket2015347-53.

8. Трошина Е.А., Рыбакова А.А., Куцев С.И., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Османова П.О. Информативность эпидемиологических показателей в оценке йодной обеспеченности населения (на примере регионов Российской Федерации). *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(5):367–372. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-5-367-372.
9. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Караваева Л.В. и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):14–20. https://doi.org/10.14341/probl8752.
10. Свинарев М.Ю., Коляденко В.Ф., Курмачева Н.А., Евстифеева Л.П., Степанищенко И.Н. Эпидемиология йодного дефицита в Саратовской области по результатам скрининга врожденного гипотиреоза. *Российский педиатрический журнал*. 2000;(4):21–24.
11. Курмачева Н.А., Панина О.С., Рогожина И.Е., Черненков Ю.В., Муреева Е.Н. Состояние новорожденных и акушерские исходы у матерей с гестационным сахарным диабетом: ситуация в Саратовской области. *Лечение и профилактика*. 2020;10(4):25–33. Режим доступа: https://www.lechprof.ru/catalog/article/original_research/sostoyanie_novorozhdennykh_i_akusherskie_iskhody_u_materey_s_gestatsionnym_sakharnym_diabetom_situats/?sphrase_id=21966435.

References

1. Alferova V.I., Mustafina S.V., Rymar O.D. Iodine Status of the Population in Russia and the World: What Do We Have for 2019? *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tiroidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019;15(2):73–82. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/ket10353.
2. Melnichenko G.A., Troshina E.A., Gerasimov G.A. Iodine Deficiency Disorders as a Non-Infectious Epidemic: A Look at the Problem at the Tome of COVID-19 Pandemic. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(10):4–8. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000768.
3. Delange F. Iodine Deficiency as a Cause of Brain Damage. *Postgrad Med J*. 2001;77(906):217–220. https://doi.org/10.1136/pmj.77.906.217.
4. Zimmermann M.B., Jooste P.L, Pandav C.S. Iodine Deficiency Disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251–1262. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3.
5. Velasco I., Bath S.C., Rayman M.P. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients*. 2018;10(3):290. https://doi.org/10.3390/nu10030290.
6. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–389. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457.
7. Suplotova L.A., Makarova O.B., Kovalzhina L.S. Neonatal Gipertireotropinemiya – an Indicator of the Severity of Iodine Deficiency in the Population? *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tiroidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2015;11(3):47–53. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/ket2015347-53.
8. Troshina E.A., Rybakova A.A., Kutsev S.I., Platonova N.M., Panfilova E.A., Osmanova P.O. Epidemiological Indicator Value in the Iodine Availability Assessment – Evidence from the Regions of the Russian Federation. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archive of Internal Medicine*. 2019;9(5):367–372. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-5-367-372.
9. Dedov I.I., Bezlepkina O.B., Vadina T.A., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Karavaeva L.V. et al. Screening for Congenital Hypothyroidism in the Russian Federation. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):14–20. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl8752.
10. Svinarev M.Yu., Kolyadenko V.F., Kurmacheva N.A., Evstifeeva L.P., Stepanishchenko I.N. Epidemiology of Iodine Deficiency in the Saratov Region According to the Results of Screening for Congenital Hypothyroidism. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2000;(4):21–24. (In Russ.).
11. Kurmacheva N.A., Panina O.S., Rogozhina I.E., Chernenkov Yu.V., Mureeva E.N. The health of newborns and obstetric outcomes in mothers with gestational diabetes mellitus: the situation in the Saratov region. *Lecheniye i profilaktika = Treatment and Prevention*. 2020;10(4):25–33. (In Russ.) Available at: https://www.lechprof.ru/catalog/article/original_research/sostoyanie_novorozhdennykh_i_akusherskie_iskhody_u_materey_s_gestatsionnym_sakharnym_diabetom_situats/?sphrase_id=21966435.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Курмачева Н.А., Свинарёв М.Ю., Черненков Ю.В.**
Написание текста – **Курмачева Н.А., Свинарёв М.Ю., Панина О.С.**
Сбор материала – **Яковлева К.В., Анисимова С.В.**
Анализ материала – **Курмачева Н.А., Свинарёв М.Ю., Панина О.С.**
Статистическая обработка – **Курмачева Н.А.**
Редактирование – **Черненков Ю.В.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Natalia A. Kurmacheva, Michail Yu. Svinarev, Yura V. Chernenkov**
Text development – **Natalia A. Kurmacheva, Michail Yu. Svinarev, Olga S. Panina**
Collection of material – **Kristina V. Yakovleva, Svetlana V. Anisimova**
Material analysis – **Natalia A. Kurmacheva, Michail Yu. Svinarev, Olga S. Panina**
Statistical processing – **Natalia A. Kurmacheva**
Editing – **Yura V. Chernenkov**

Обмен исследовательскими данными. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Курмачева Наталия Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; https://orcid.org/0000-0003-2948-9439; kurmna@mail.ru

Свинарёв Михаил Юрьевич, д.м.н., главный врач, Саратовская областная детская клиническая больница; 410028, Россия, Саратов, ул. Вольская, д. 6; профессор кафедры детских болезней лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; https://orcid.org/0000-0002-9677-9383; musvi@mail.ru

Черненков Юрий Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; https://orcid.org/0000-0002-6896-7563; chernenkov64@mail.ru
Панина Ольга Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; https://orcid.org/0000-0003-3387-4321; olga.panina.74@mail.ru
Яковлева Кристина Владимировна, клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; https://orcid.org/0000-0001-6702-5112; kristin.balaeva@yandex.ru
Анисимова Светлана Викторовна, врач-лаборант медико-генетической консультации, Саратовская областная детская клиническая больница; 410028, Россия, Саратов, ул. Вольская, д. 6; https://orcid.org/0000-0002-4458-3856; anisimovs@list.ru

Information about the authors:

Natalia A. Kurmacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 410012, Russia, Saratov, St. Bolshaya Kazachya, 112; https://orcid.org/0000-0003-2948-9439; kurmna@mail.ru
Michail Yu. Svinarev, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Saratov Regional Children's Clinical Hospital; 410028, Russia, Saratov, st. Volskaya, 6; Professor of the Department of Childhood Diseases, Faculty of General Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 410012, Russia, Saratov, St. Bolshaya Kazachya, 112; https://orcid.org/0000-0002-9677-9383; musvi@mail.ru
Yura V. Chernenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 410012, Russia, Saratov, St. Bolshaya Kazachya, 112; https://orcid.org/0000-0002-6896-7563; chernenkov64@mail.ru
Olga S. Panina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 410012, Russia, Saratov, St. Bolshaya Kazachya, 112; https://orcid.org/0000-0003-3387-4321; olga.panina.74@mail.ru
Kristina V. Yakovleva, Clinical Resident of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 410012, Russia, Saratov, St. Bolshaya Kazachya, 112; https://orcid.org/0000-0001-6702-5112; kristin.balaeva@yandex.ru
Svetlana V. Anisimova, Laboratory Assistant of the Medical Genetic Consultation, Saratov Regional Children's Clinical Hospital; 410028, Russia, Saratov, St. Volskaya, 6; https://orcid.org/0000-0002-4458-3856; anisimovs@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-162-168

Обзорная статья / Review article

Цитратная терапия при мочекаменной болезни у женщин в постменопаузальном периоде

А.З. Хашукоева[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-7591–6281, azk05@mail.ru
Т.Е. Рыжова[2], https://orcid.org/0000-0002-0523-846X, lesnoy_elf@list.ru
С.С. Зенков[3], szenkov@fromru.com
А.В. Оверко[1], https://orcid.org/0000-0002-4629–9074, arabakor@gmail.com

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени 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

[3] Клиника урологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4

Резюме

В течение последних десятилетий достаточно отчетливо прослеживается тенденция по увеличению продолжительности жизни населения в большинстве стран мира. В России эта тенденция также присутствует. Несмотря на то что люди стали жить дольше, что, казалось бы, является хорошим показателем социально-экономического развития страны, перед врачами возникла достаточно трудно преодолимая проблема. Она состоит в том, что в настоящее время специалисты встречаются с большим количеством соматических заболеваний ввиду того, что люди стали жить дольше. Когда продолжительность жизни была значительно меньше, многие попросту не сталкивались с таким объемом болезней. В настоящее время пациентов старшего возраста стало существенно больше, и живут они дольше, что соответственно отражается на количестве нозологических единиц в клинической практике практически любого специалиста. В данной статье основной акцент направлен на вопрос неснижающейся заболеваемости органов мочевыделительной системы. В частности, рассматривается проблематика мочекаменной болезни (МКБ). По данным последних лет распространенность заболевания не имеет склонности к снижению. Более того, частота встречаемости МКБ у женщин значительно возросла, хотя это патологическое состояние более типично для мужчин. Учитывая то, что приблизительно треть своей жизни пациентки проводят в периоде постменопаузы, стоит уделить особенное внимание некоторым особенностям функционирования женского организма в этот временной интервал в связи с вероятностью формирования воспалительного процесса, нередко опосредующего возникновение МКБ. Часто пациенток старшего возраста беспокоят воспалительные заболевания мочевого пузыря, которые в дальнейшем посредством восходящего инфицирования могут привести к развитию мочекаменной болезни. Поэтому принципиально важно знать, какими терапевтическими возможностями сегодня обладают врачи для эффективной борьбы с уролитиазом.

Ключевые слова: мочевыделительная сиситема, мочекаменная болезнь, уролитиаз, постменопауза, цитратная терапия

Для цитирования: Хашукоева А.З., Рыжова Т.Е., Зенков С.С., Оверко А.В. Цитратная терапия при мочекаменной болезни у женщин в постменопаузальном периоде. *Медицинский совет*. 2021;(13):162–168. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-162-168.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Citrate therapy for ur olithiasis in postmenopausal women

Asiyat Z. Khashukoeva[1]✉**,** https://orcid.org/0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru
Tatyana E. Ryzhova[2]**,** https://orcid.org/0000-0002-0523-846X, lesnoy_elf@list.ru
Sergey S. Zenkov[3]**,** szenkov@fromru.com
Aleksey V. Overko[1]**,** https://orcid.org/0000-0002-4629-9074, arabakor@gmail.com

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

[2] Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia

[3] Urology Clinic of Pirogov Russian National Research Medical University; 51, Bldg. 4, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Abstract

A tendency towards growing life expectancy in old age can be clearly observed in most countries of the world over the past number of decades. This tendency is also seen in our country. Despite the fact that people started living longer, which would seem to be a good indicator of the country's socio-economic development, the doctors have encountered a rather difficult challenge to overcome. The question at issue is that health specialists are faced with many somatic diseases due to the fact that people started living longer. When life expectancy was much less, many of them have never encountered such a volume of diseases. Today, the share of the elderly in the population has significantly increased and they live longer, which, accordingly, has an impact

© Хашукоева А.З., Рыжова Т.Е., Зенков С.С., Оверко А.В., 2021

on the number of nosological units in the clinical practice of almost any health specialist. This article is focused on the issue of non-decreasing incidence of urinary tract diseases; in particular, the challenges of bladder stone disease (BSD) are considered. According to the latest data, the disease prevalence does not tend to decrease. Moreover, the incidence of BSD in women has increased significantly, although this pathological condition is more typical for men. In light of the fact that female patients spend about a third of their lives in the postmenopausal period, it is worth paying special attention to some features of the woman's body functioning during this time period due to the likelihood of the formation of an inflammatory process, which often mediates the development of the BSD. Older female patients are often concerned about inflammatory bladder diseases, which can lead to the development of BSD by ascending infection in the future. Therefore, it is crucially important to know what therapeutic capabilities doctors have today to effectively fight the BSD.

Keywords: urinary system, bladder stone disease, urolithiasis, postmenopause, citrate therapy

For citation: Khashukoeva A.Z., Ryzhova T.E., Zenkov S.S., Overko A.V. Citrate therapy for urolithiasis in postmenopausal women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):162–168. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-162-168.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия социальное и экономическое развитие большинства стран мира шагнуло вперед, не исключением стала и Российская Федерация. Изменения, произошедшие в социально-экономической сфере, не могли не затронуть вопросы организации здравоохранения. Значительные инновации, привнесенные в процветание нашей страны, затрагивающие в т. ч. и медицинскую сферу, нашли свое отражение в увеличении продолжительности жизни населения и уменьшении показателей смертности[1]. Если обратиться к компетентным источникам, представляющим статистические данные, которые отражают среднюю продолжительность жизни людей в нашей стране, то наглядно прослеживается положительная тенденция, ведущая к увеличению среднего возраста людей и снижению количества летальных исходов по естественным причинам. Так, согласно данным Росстата, в период с 1961 по 1980 г. средняя продолжительность жизни колебалась между 67 и 69 годами. С конца 1990-х до начала 2000 гг. этот показатель составлял 64–65 лет, тем самым демонстрируя так называемый провал[2]. В дальнейшем было отмечено увеличение этого показателя: в 2010 г. средняя продолжительность жизни выросла почти до 69 лет, а уже к 2019 г. она составляла уже 73,3 года[3]. Относительно смертности также отмечены изменения, направленные на снижение данного показателя[4].

Подобные положительные сдвиги в социальной сфере свидетельствуют об эффективных мерах, принимаемых на государственном уровне. Однако наряду с достигнутыми успехами возникают новые проблемы. Одна из них состоит в отсутствии снижения показателей общей заболеваемости, что, по всей видимости, обусловлено тем, что в настоящее время людей старшего возраста с коморбидной патологией стало существенно больше. Несмотря на то что уровень и качество жизни людей претерпели большие изменения, все же значительно снизить показатель общей заболеваемости на данный момент не удалось[5]. Безусловно, по некоторым позициям в сфере здравоохранения получены ошеломляющие результаты, однако по большей части пока не удается достигнуть значимых успехов с позиции снижения количества регистрируемых соматических заболеваний.

Одна из проблем, которая достаточно остро встала перед врачами, – это увеличение количества заболеваний мочевыделительной системы у людей старшего возраста, особенно у женщин, что требует определения оптимальной терапевтической тактики, чему посвящена настоящая статья.

ПРОБЛЕМА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

На протяжении многих лет ведущие позиции в структуре урологической заболеваемости занимает мочекаменная болезнь (МКБ), или уролитиаз, которая значительно снижает качество жизни пациентов с данным заболеванием [1, 2]. Именно по этой причине изучение вопросов, затрагивающих этиологию, патогенез и лечение МКБ, не теряет своей актуальности и по сей день [3, 4].

Уролитиаз – системное заболевание с хроническим течением, возникновению которого способствуют многочисленные метаболические нарушения или же воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, что проявляется образованием конкрементов в верхних мочевых путях [2, 5–7].

В настоящее время ситуация с распространенностью МКБ в нашей стране остается по-прежнему сложной. По данным различных источников уролитиазом страдает от 1 до 20% населения России [1]. Однако подобные данные могут быть не совсем точными ввиду возможных погрешностей, связанных с низкой обращаемостью за помощью к специалистам, что влечет за собой недостаточно полную и адекватную диагностику.

Также стоит отметить, что наиболее часто МКБ диагностируется у мужчин [4]. Ранее соотношение заболеваемости МКБ у мужчин и женщин составляло приблизительно 3 : 1, но в последнее время этот показатель существенно изменился, и на данный момент времени равен 1,75 : 1, что демонстрирует именно увеличение встречаемости заболевания среди женщин, а не снижение таковой у мужчин. Это подтверждают данные о распространенности

[1] Статистика смертности по данным Росстат. По годам. https://rosinfostat.ru/smertnost/#i-3.
[2] Статистика России и мира – информация и показатели. https://rosinfostat.ru/.
[3] Статистика смертности по данным Росстат. По годам. https://rosinfostat.ru/smertnost/#i-3.
[4] Статистика смертности по данным Росстат. По годам. https://rosinfostat.ru/smertnost/#i-3.
[5] Здравоохранение по данным Росстата. https://rosinfostat.ru/zdravoohranenie/.

уролитиаза в нашей стране: так, в 2005 г. в РФ было зарегистрировано 646 532 случая МКБ среди взрослого населения, что составило 567,6 на 100 тыс. населения, а к 2018 г. заболеваемость выросла до 866 742 случаев, которые соответствуют 737,5 на 100 тыс. населения. Таким образом, отмечен прирост на 34,1%, который был зарегистрирован за обозначенный период [8]. Несмотря на то что представленные данные отражают ситуацию за 2018 г., до настоящего времени не произошло какого-либо переломного момента в динамике заболеваемости.

Основная возрастная группа пациентов с МКБ – это люди 40–50 лет [8]. Однако заболевание встречается и у людей более старшего возраста, которые за свой жизненный цикл получили немалый багаж соматических заболеваний, которые могут создавать как неблагоприятный преморбидный фон для дальнейшего развития уролитиаза, так и формировать целый ряд сложностей, имеющих отражение в ограничении диагностики и лечения МКБ [4, 7, 10]. В этом ключе особого внимания требуют женщины, пребывающие в постменопаузальном периоде [10, 11]. Наряду с имеющимися коморбидными заболеваниями, приобретенными в течение жизни, женщины находятся в состоянии гипоэстрогении, которая существенно ухудшает имеющиеся изменения в состоянии здоровья или потенцирует возникновение новых патологических процессов [12–14].

Стоит отметить, что уролитиаз имеет высокие показатели рецидивирования, что дополнительно затрудняет выбор терапевтического подхода в борьбе с заболеванием [8]. Согласно данным, представленным в клинических рекомендациях по мочекаменной болезни за 2020 г., редицивирование заболевания после первого эпизода было отмечено у 30–50% пациентов, страдающих МКБ [8]. По результатам одного из исследований, вероятность повторного камнеобразования отмечается со следующей частотой: у 11% пациентов – в течение 2 лет, у каждого пятого в течение 5 лет, приблизительно у каждого третьего по прошествии 10 лет от первого эпизода и у 39% – через 15 лет [10].

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПЕРИОДОМ ПОСТМЕНОПАУЗЫ

В настоящее время нет достоверных данных, которые бы свидетельствовали о повышении вероятности образования конкрементов в почках у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. Однако стоит принимать во внимание наличие определенной взаимосвязи между гипоэстрогенным состоянием, которое возникает в результате угасания репродуктивной функции, и увеличением вероятности инфицирования органов мочевыделительной системы, которое может привести либо к рецидиву или обострению МКБ, либо к ее возникновению [15, 16].

В процессе манифестации дефицита эстрогенов одним из наиболее часто встречающихся у пациенток состояний является генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) [17, 18], который представляет собой симптомокомплекс, который формируется при недостатке половых гормонов, в частности эстрогенов [19, 20]. Истинная частота возникновения синдрома достоверно не известна по причине отсутствия точных данных из-за погрешностей обращаемости за консультацией к специалистам [10, 14]. Однако, по мнению ряда авторов, 40–57% пациенток испытывают в постменопаузальном периоде хотя бы одно проявление ГУМС [11, 18]. По своим клиническим проявлениям ГУМС имеет достаточно обширную симптоматику исходя из того, что эстрогендефицитные изменения затрагивают как наружные половые органы, влагалище, промежность, так и органы мочевыделительной системы – уретру и мочевой пузырь [13, 17]. Причем недостаток эстрогенов может потенцировать не только функциональные, но и анатомические изменения [11, 18, 19]. Коварность ГУМС состоит в том, что в отличие от вазомоторных нарушений, которые занимают ведущие позиции в проявлении климактерического синдрома, возникшие изменения с течением времени не стихают, а лишь прогрессируют [16–18]. Возникновение вульвовагинальной атрофии, которая является частью ГУМС, понятно: в результате недостатка эстрогенов снижаются процессы пролиферации многослойного плоского эпителия (МПЭ) во влагалище, митотическая активность в парабазальных и базальных слоях МПЭ уменьшается [21–23]. Следствием этого становится дефицит гликогена, который является основной питательной субстанцией для продуцирующих перекись лактобацилл, от которых зависит в т. ч. защита полового тракта от воспалительных заболеваний органов малого таза [15, 20]. При нехватке питания количество лактобацилл существенно уменьшается, и по принципу замещения пустующей экологической ниши активизируется размножение условно-патогенной флоры, которая, ко всему прочему, не подавляется действием молочной кислоты ввиду уменьшения ее образования [15, 18, 22]. В итоге такого патологического каскада происходит защелачивание влагалища [20].

Гипоэстрогенное состояние оказывает воздействие и на эпителий мочевыделительной системы [10, 24]. Связано это с тем, что обе системы, репродуктивная и мочевая, имеют общее происхождение [20]. Из эмбриональной эктодермы формируется дистальный отдел влагалища и урогенитальный синус, дающий начало уретре и мочевому пузырю. Из урогенитального синуса также развиваются мочеточники, но не целиком, а лишь нижняя треть. Именно поэтому часть мочевыделительной системы чувствительна к гормональному дисбалансу, происходящему в постменопаузальном периоде [23, 25].

Вследствие недостатка эстрогенов слизистая оболочка указанных органов также претерпевает изменения и становится более уязвимой к воздействию патогенной и условно-патогенной флоры за счет ослабления местных защитных механизмов [20]. В результате этого повышается риск возникновения инфекционных заболеваний нижних отделов мочевыделительной системы [26]. Также имеют место и анатомические особенности женской уретры: она значительно шире, чем у мужчин, и имеет совсем небольшую протяженность [25]. Ко всему прочему в постменопаузе она теряет свои эластические свойства, снижается тонус стенок, а наружное отверстие мочеиспускательного канала вследствие атрофических процессов расширяется,

что иногда сопровождается некоторым выворотом слизистой оболочки наружу [15, 24]. Все перечисленные особенности повышают риск инфекционных заболеваний [26]. К другим причинным факторам, обусловливающим развитие МКБ, в настоящее время относят:

- алиментарные факторы, в т. ч. повышенное потребление белка;
- генетические нарушения;
- аномалии верхних мочевых путей, а именно стенозы, стриктуры и обтурации;
- обменные нарушения: сахарный диабет, нарушения в обмене пуриновых оснований, низкое потребление калия [8];
- прием некоторых лекарственных препаратов.

Таким образом, очевидно, что женщины в постменопаузе более подвержены возникновению инфекций мочевыделительной системы вследствие анатомических особенностей организма, которые также усугубляются возрастными изменениями [15]. Ко всему прочему своеобразную лепту в реализацию инфекционного процесса вносит снижение устойчивости организма к действию патогенной и условно-патогенной флоры. В результате риск развития инфекции мочевыводящих путей возрастает. При наличии определенного преморбидного фона в виде отягощенного анамнеза по инфекциям мочевыводящей системы или присутствия в прошлом МКБ вероятность рецидива уролитиаза увеличивается. А при сочетании с другими факторами, провоцирующими уролитиаз, вероятность развития заболевания возрастает еще больше.

Возвращаясь к обсуждению инфекционного аспекта, стоит отметить, что наиболее часто инфекция мочевыводящей системы у пациенток в постменопаузе проявляется в виде циститов или уретритов [27]. Однако необходимо помнить, что для установления точного диагноза требуется проведение адекватной диагностики. Нередки ситуации, когда за воспаление слизистой мочевого пузыря ошибочно принимают гиперактивный мочевой пузырь, возникновение которого также может быть связано с гипоэстрогенным состоянием [25, 27].

Основными причинами цистита у женщин, особенно в постменопаузальном периоде, являются:

- особенности анатомического строения мочевыводящих путей;
- воспалительные процессы во влагалище;
- гормональный дисбаланс, провоцирующий развитие дисбиоза во влагалище, что наблюдается в основном при беременности и в постменопаузе;
- применение вагинальных контрацептивных средств, что также приводит к изменению влагалищного биотопа;
- частая смена половых партнеров;
- инфекции, передаваемые половым путем.

Учитывая особенности влагалищного биотопа у женщин в постменопаузальном периоде, провоцирующим фактором для развития цистита также может выступать половой акт [27]. В результате возникает так называемый посткоитальный цистит.

Особое внимание в рамках данной статьи уделено именно воспалительному процессу мочевого пузыря ввиду того, что частое обострение хронических циститов может привести к распространению инфекции восходящим путем, развитию пиелонефрита, что в конечном счете может стать причиной формирования уролитиаза.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

В настоящее время у врачей имеется целый арсенал терапевтических подходов для лечения МКБ. Их разнообразие обусловлено как большим скачком в развитии медицины в плане диагностики и фармации, так и глубоким исследовательским подходом к вопросам структуры самих конкрементов [28]. По последним данным все чаще регистрируется образование мочекислых камней: до 20–30% из всех известных уролитов занимают мочекислые конкременты [29]. Увеличение частоты встречаемости конкрементов такого строения вероятнее всего обусловлено тем, что жизнь современного человека претерпела значительные изменения. Потребление продуктов питания с большим содержанием белкового компонента, гиподинамия, злоупотребление алкоголем приводят к появлению мочекислых камней. Также риск образования таких уролитов возрастает при нарушении пуринового обмена и при увеличении продолжительности жизни населения [28].

В современной медицине специалисты стараются прибегать к использованию наиболее щадящих лечебных методик, которые ко всему прочему должны иметь и высокие показатели эффективности. Одним из таких терапевтических подходов является дистанционная литотрипсия, эффективность которой во многом зависит от структуры конкремента [30]. Ряд исследователей продемонстрировали, что при высокой плотности уролитов возникает необходимость проведения повторных сеансов дистанционной литотрипсии [30]. Поэтому с целью минимизации воздействия рекомендуется проводить медикаментозную терапию, направленную на изменение структуры, плотности и размера почечного конкремента, в результате чего в дальнейшем увеличивается эффективность дистанционной литотрипсии и уменьшается кратность проводимых сеансов [29, 31]. В качестве медикаментозной предоперационной подготовки применяют цитратную терапию [10, 31]. Некоторые исследователи утверждают, что применение цитратной терапии также способствует уменьшению вероятности рецидивирования МКБ, а в ряде ситуаций противорецидивная активность терапии составляет до 85%. Однако необходимо помнить о том, что цитратная терапия эффективна не при всех видах почечных конкрементов [10, 32]. Наибольшая эффективность данного консервативного метода лечения, которая приравнивается практически к 100%, была продемонстрирована при уролитах, имеющих в своем составе только мочевую кислоту [33]. При наличии камней смешанной структуры (оксалата кальция и фосфата) эффективность терапии несколько ниже, но все равно имеет достаточно высокие показатели эффективности [34, 35]. Также цитратную терапию принимают не только с лечебной, но и с профилактической целью [31].

Цитратная терапия демонстрирует свою эффективность в предупреждении появления конкрементов (кальция оксалатов) при присутствующей у пациенток гиперкальциурии в сочетании с гиперурикозурией [29, 35]. Наиболее актуальны профилактические мероприятия у пациенток с единственной почкой [29, 32, 33].

Одним из лекарственных средств цитратной терапии является препарат Блемарен®, содержащий лимонную кислоту, калия гидрокарбонат и натрия цитрат безводный [36]. Более выгодным для применения его в качестве препарата цитратной терапии делает особый состав, в который входит относительно небольшое количество калия, что может быть принципиальным для пациенток с его повышением в крови. Небольшое количество натрия способствует более быстрому разрушению конкремента и оказывает профилактическое действие в отношении образования нового уролита [29, 33].

Прием препарата Блемарен® оказывает влияние на уровень pH мочи, смещая его от кислого к нейтральному или даже щелочному значению, что зависит от дозы принимаемого препарата. Поступление в организм микроэлементов в составе суточной дозы препарата не влияет на состояние кислотно-щелочного равновесия [37]. Механизм действия препарата Блемарен® состоит в том, что цитрат на всем пути своего прохождения через организм связывает ионы кальция, препятствуя его всасыванию и процессам кристаллизации в моче. Кроме того, Блемарен® качественно меняет физико-химический состав мочи, что также способствует растворению солей и в дальнейшем уменьшает вероятность образования конкрементов. Также препарат оказывает действие и на сам конкремент, сформированный ранее, меняя его структуру. Блемарен® способен проявлять свою активность в отношении таких солей, как магний-аммониевых, фосфатов, оксалатов и уратов, способствуя их растворению.

Относительно эффективности препарата Блемарен® проведено большое количество исследований, результаты которых продемонстрировали высокую эффективность препарата во всех группах исследования. Резюмируя результаты наблюдений, можно сказать, что проведение цитратной терапии посредством применения препарата Блемарен® позволяет достичь изменения как макро-, так и микроструктуры конкремента, делая ее более восприимчивой к дистанционной литотрипсии за счет увеличения пористости камня. Блемарен® дозозависимо влияет на кислотность мочи, что замедляет процессы кристаллизации. Одним из важнейших моментов, который необходимо учитывать при назначении цитратной терапии, является обязательное лечение антибактериальными препаратами, поскольку что ряд бактерий обладает способностью метаболизировать цитрат мочи. В отсутствие предварительной адекватной антибиотикотерапии эффективность лечения может существенно снизиться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат для цитратной терапии Блемарен® обладает высокой эффективностью и достаточно широким диапазоном действия, учитывая, что существует огромное разнообразие видов конкрементов, образующихся в процессе развития МКБ. Блемарен® может быть успешно использован в терапии уролитиаза с целью подготовки к проведению дистанционной литотрипсии. К тому же он препятствует образованию конкременов, влияет на плотность мочи, препятствует образованию солей, а в случае их наличия выводит. Такие характеристики принципиально важны для пациентов, страдающих уролитиазом. Особое значение цитратная терапия имеет для женщин старшего возраста, более склонных к возникновению и манифестации инфекционных заболеваний в нижних отделах мочевыводящих путей, которые в дальнейшем могут привести к формированию восходящего распространения инфекции вплоть до развития МКБ.

Поступила / Received 22.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2021
Принята в печать / Accepted 18.08.2021

Список литературы

1. Jung H., Andonian S., Assimos D., Averch T., Geavlete P., Kohjimoto Y. et al. Urolithiasis: Evaluation, Dietary Factors, and Medical Management: An Update of the 2014 SIU-ICUD International Consultation on Stone Disease. *World J Urol.* 2017;35(9):1331–1340. https://doi.org/10.1007/s00345-017-2000-1.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Эпидемиология мочекаменной болезни в различных регионах Российской Федерации. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2011;1(3):167–176. Режим доступа: https://medconfer.com/files/archive/2011-04/2011-04-1276-T-1289.pdf.
3. Борисов В.А., Дулов А.А., Клепиков О.В. Оценка уровня заболеваемости болезнями мочеполовой системы и экзогенных факторов риска. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах.* 2013;12(1):331–337. Режим доступа: https://cchgeu.ru/upload/mag/science-magazine_syst-analiz-i-upr-v-bio-syst/2013_Vol12_1.zip.
4. Wagner C.A. Etiopathogenic Factors of Urolithiasis. *Arch Esp Urol.* 2021;74(1):16–23. Available at: https://aeurologia.com/article_detail.php?aid=3eed0db13e8ce8ecc6711338965d8b3066e6d^{2}c^3.
5. Константинова О.В., Шадеркина В.А. Эпидемиологическая оценка мочекаменной болезни в амбулаторной урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015;(1):11–14. Режим доступа: https://ecuro.ru/article/epidemiologicheskaya-otsenka-mocheka-mennoi-bolezni-v-ambulatornoi-urologicheskoi-praktike.
6. Filippova T.V., Khafizov K.F., Rudenko V.I., Rapoport L.M., Tsarichenko D.G., Enikeev D.V. et al. Genetic Factors of Polygenic Urolithiasis. *Urologia.* 2020;87(2):57–64. https://doi.org/10.1177/0391560319898375.
7. Fisang C., Laube N. Rare Metabolic Disorders and Urolithiasis. *Urologe A.* 2017;56(7):895–899. (In German). https://doi.org/10.1007/s00120-017-0415-3.
8. Мартов А.Г., Харчилава Р.Р., Акопян Г.Н., Гаджиев Н.К., Мазуренко Д.А., Малхасян В.А. *Мочекаменная болезнь: клинические рекомендации.* М.; 2020. 53 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/7/733_kr20N20mz.pdf.
9. Голощапов Е.Т., Аль-Шукри С.Х., Эмануэль В.Л. Современные представления о патогенезе мочевого камнеобразования. *Урологические ведомости.* 2015;5(1):95–96. https://doi.org/10.17816/uroved5195-96.
10. Агеносов М.П., Каган О.Ф., Хейфец В.Х. Особенности клинического течения мочекаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста. *Урологические ведомости.* 2017;7(4):53–59. https://doi.org/10.17816/uroved7453-59.
11. Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. *Гинекология.* 2018;20(1):5–8. Режим доступа: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30022.
12. Calleja-Agius J., Brincat M.P. The Urogenital System and the Menopause. *Climacteric.* 2015;18(1 Suppl):18–22. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206.
13. Сметник В.П., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Диагностика и лечение (проект клинического протокола). *Климактерий.* 2015;(1):3–15. Режим доступа: https://menopause-russia.org/upload/iblock/e6d/e6d8477f-346b^{3}f2220b0f9e6affc69ed.pdf.
14. Якушевская О.В. *Менопаузальные расстройства: эффективные пути коррекции.* М.; 2017. 50 с. Режим доступа: https://menopace.ru/stat-

ic/core/pdf/1%20Менопаузальные%20расстройства%20эффективные%20пути%20коррекции.pdf.
15. Глазунова А.В., Юренева С.В. Распространенность вульвовагинальной атрофии и ее влияние на качество жизни женщины. Вопросы терминологии и безопасности локальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология.* 2014;(11):29–33. Режим доступа: https://yureneva.pro/upload/files/rasprostranennost_vulvovaginalnoi_atrofii.pdf.
16. Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Климова О.И., Матюхина Е.Г., Блбулян Т.А. *Урогенитальные расстройства: актуальные подходы к диагностике и лечению: информационный бюллетень.* М.: StatusPraesens; 2016. 24 с.
17. Phillips N.A., Bachmann G.A. Genitourinary Syndrome of Menopause: Common Problem, Effective Treatments. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(5):390–398. https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.15081.
18. Сметник В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новый термин, обоснование и дискуссия. *Акушерство и гинекология.* 2016;(4):7–10. https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.7-10.
19. Генитоуринарный менопаузальный синдром-междисциплинарная проблема. *Гинекология.* 2018;20(5):9–14. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.9-14.
20. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., Морозова К.В., Суворова В.А. Локальная негормональная терапия больных с генитоуринарным менопаузальным синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018;18(3):88–94. https://doi.org/10.17116/rosakush201818288-94.
21. Ward K., Deneris A. Genitourinary syndrome of menopause: A new name for an old condition. *Nurse Pract.* 2016;41(7):28–33. https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000484319.60683.db.
22. Ермакова Е.И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения. *Медицинский совет.* 2019;(13):106–111. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-106-111.
23. Аполихина И.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. *Медицинский совет.* 2014;(9):110–117. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-9-110-117.
24. Spadt S.K., Larkin L.C. Genitourinary Syndrome of Menopause: the Unmet Need. *Menopause.* 2021;28(4):444–446. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001701.
25. Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология.* 2016;(5):138–144. https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.138-144.
26. Балан В.Е., Амирова Ж.С., Ковалева Л.А., Краснопольская И.В., Ермакова Е.И. Особенности терапии нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015;15(3):29–34. https://doi.org/10.17116/rosakush201515329-34.
27. Голощапов Е.Т., Четвериков А.В., Белозеров Е.С. Инфекционный фактор в генезе мочевого камнеобразования. *Урологические ведомости.* 2016;6(4):21–27. https://doi.org/10.17816/uroved6421-27.
28. Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Атрофический цистоуретрит как одна из граней генитоуринарного синдрома. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2015;(4):32–38. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/atroficheskiy_tsistouretrit_kak_odna_iz_graney_genitourinarnogo_sindroma.html.
29. Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей, о чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Часть 1. *Урологические ведомости.* 2017;7(3):52–59. https://doi.org/10.17816/uroved7352-59.
30. Руденко В.И., Рапопорт Л.М., Кузьмичева Г.М. Современные аспекты цитратного литолиза. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология.* 2017;(2):10–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sovremennye_aspekty_tsitratnogo_litoliza.html.
31. Учваткин Г.В., Капустин Н.Г., Гайворонский Е.А. Применение методики дистанционной литотрипсии у больных уролитиазом, осложненным почечной коликой. *Урологические ведомости.* 2015;5(1):115. https://doi.org/10.17816/uroved51115-115.
32. Чистик Т. Цитратная терапия в амбулаторной практике мочекаменной болезни: фокус на Блемарен®. *Почки.* 2015;4(14):71–74. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/41759.
33. Rimer J.D., Sakhaee K., Maalouf N.M. Citrate Therapy for Calcium Phosphate Stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):130–139. https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000474.
34. Phillips R., Hanchanale V.S., Myatt A., Somani B., Nabi G., Biyani C.S. Citrate Salts for Preventing and Treating Calcium Containing Kidney Stones in Adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD010057. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010057.pub2.
35. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. (ред.). *Урология: российские клинические рекомендации.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 496 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/rkr%20urology%2009-2016%20r.pdf.
36. Ramaswamy K., Killilea D.W., Kapahi P., Kahn A.J., Chi T., Stoller M.L. The Elementome of Calcium-Based Urinary Stones and Its Role in Urolithiasis. *Nat Rev Urol.* 2015;12(10):543–557. https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.208.
37. Абоян И.А., Скнар В.А., Павлов С.В. Эффективность применения цитратной смеси Блемарен при мочекислом нефролитиазе. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2018;(2):44–48. Режим доступа: https://ecuro.ru/article/effektivnost-primeneniya-tsitratnoi-smesi-blemaren-pri-mochekislom-nefrolitiaze.

References

1. Jung H., Andonian S., Assimos D., Averch T., Geavlete P., Kohjimoto Y. et al. Urolithiasis: Evaluation, Dietary Factors, and Medical Management: An Update of the 2014 SIU-ICUD International Consultation on Stone Disease. *World J Urol.* 2017;35(9):1331–1340. https://doi.org/10.1007/s00345-017-2000-1.
2. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Solntseva T.V., Komarova V.A. Epidemiology of Urolithiasis in Different Regions of the Russian Federation. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2011;1(3):167–176. (In Russ.) Available at: https://medconfer.com/files/archive/2011-04/2011-04-1276-T-1289.pdf.
3. Borisov V.A., Dulov A.A., Klepikov O.V. Level Assessment Morbidity of the Population Diseases of Urogenital System and Exogenous Factors Risk. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh = System Analysis and Management in Biomedical Systems.* 2013;12(1):331–337. (In Russ.) Available at: https://cchgeu.ru/upload/mag/science-magazine_syst-analiz-i-upr-v-bio-syst/2013_Vol12_1.zip.
4. Wagner C.A. Etiopathogenic Factors of Urolithiasis. *Arch Esp Urol.* 2021;74(1):16–23. Available at: https://aeurologia.com/article_detail.php?aid=3eed0db13e8ce8ecc6711338965d8b3066e6d^{2}c^3.
5. Konstantinova O.V., Shaderkina V.A. Epidemiological Evaluation of the Urolithiasis in Outpatient Practice. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology.* 2015;(1):11–14. (In Russ.) Available at: https://ecuro.ru/article/epidemiologicheskaya-otsenka-mochekamennoi-bolezni-v-ambulatornoi-urologicheskoi-praktike.
6. Filippova T.V., Khafizov K.F., Rudenko V.I., Rapoport L.M., Tsarichenko D.G., Enikeev D.V. et al. Genetic Factors of Polygenic Urolithiasis. *Urologia.* 2020;87(2):57–64. https://doi.org/10.1177/0391560319898375.
7. Fisang C., Laube N. Rare Metabolic Disorders and Urolithiasis. *Urologe A.* 2017;56(7):895–899. (In German). https://doi.org/10.1007/s00120-017-0415-3..
8. Martov A.G., Kharchilava R.R., Akopyan G.N., Gadzhiev N.K., Mazurenko D.A., Malkhasyan V.A. *Urolithiasis: Clinical Guidelines.* M.; 2020. 53 p. (In Russ.) Available at: http://disuria.ru/_ld/7/733_kr20N20mz.pdf.
9. Goloshchapov E.T., Al'-Shukri S.K., Emanuel' V.L. Modern Ideas about the Pathogenesis of Urinary Calculi. *Urologicheskiye vedomosti = Urology Reports (St Petersburg).* 2015;5(1):95–96. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/uroved5195-96.
10. Agenosov M.P., Kagan O.F., Kheyfets V.K. Peculiarities of Clinical Course of Urolithiasis in Patients of Elderly and Senile Age. *Urologicheskiye vedomosti = Urology Reports (St Petersburg).* 2017;7(4):53–59. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/uroved7453-59.
11. Prilepskaya V.N. Genitourinary Menopausal Syndrome: the Potential of Estriol. *Ginekologiya = Gynecology.* 2018;20(1):5–8. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30022.
12. Calleja-Agius J., Brincat M.P. The Urogenital System and the Menopause. *Climacteric.* 2015;18 (1 Suppl):18–22. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206.
13. Smetnik V.P. Yureneva S.V. Ermakova E.I. Glazunova A.V. Genitourinary Menopausal Syndrome. Diagnostics and Treatment (Draft Clinical Protocol). *Klimakteriy = Menopause (Russia).* 2015;(1):3–15. (In Russ.) Available at: https://menopause-russia.org/upload/iblock/e6d/e6d8477f346b^{3}f2220b0f9e6affc69ed.pdf.
14. Yakushevskaya O.V. *Menopausal Disorders: Effective Ways of Correction.* Moscow; 2017. 50 p. (In Russ.) Available at: https://menopace.ru/static/core/pdf/1%20Менопаузальные%20расстройства%20эффективные%20пути%20коррекции.pdf.
15. Glazunova A.V., Yureneva S.V. Prevalence of Vulvovaginal Atrophy and Its Impact on Quality of Life in Women. The Issues of Terminology and the Safety of Local Hormone Therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2014;(11):29–33. (In Russ.) Available at: https://yureneva.pro/upload/files/rasprostranennost_vulvovaginalnoi_atrofii.pdf.
16. Khamoshina M.B., Shestakova I.G., Klimova O.I., Matyukhina E.G., Blbulyan T.A. *Urogenital Disorders: Current Approaches to Diagnosis and Treatment: A Fact Sheet.* Moscow: StatusPraesens; 2016. 24 p. (In Russ.).
17. Phillips N.A., Bachmann G.A. Genitourinary Syndrome of Menopause: Common Problem, Effective Treatments. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(5):390–398. https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.15081.
18. Smetnik V.P. Genitourinary Syndrome of Menopause: The New Term, Rationale, and Discussion. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(4):7–10. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.7-10.
19. Clinical Conference Genitourinary menopausal syndrome-interdisciplinary problem. *Ginekologiya = Gynecology.* 2018;20(1):9–14. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.9-14.

20. Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Venediktova M.G., Morozova K.V., Suvorova V.A. Local Nonhormonal Therapy in Patients with Genitourinary Menopausal Syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018;18(3):88–94. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/rosakush201818288-94.
21. Ward K., Deneris A. Genitourinary Syndrome of Menopause: A New Name for an Old Condition. *Nurse Pract.* 2016;41(7):28–33. https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000484319.60683.db.
22. Ermakova E.I. Genitourinary Menopausal Syndrome: Diagnosis and Treatment Principles. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):106–111. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-106-111.
23. Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. Clinical and Morphological Aspects of Vulvovaginal Atrophy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;(9):110–117. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-9-110-117.
24. Spadt S.K., Larkin L.C. Genitourinary Syndrome of Menopause: the Unmet Need. *Menopause.* 2021;28(4):444–446. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001701.
25. Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Genitourinary Syndrome of Menopause in Peri- and Postmenopausal Patients: Diagnosis and Therapy (Short Clinical Guidelines). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(5):138–144. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.138-144.
26. Balan V.E., Amirova Zh.S., Kovalev L.A., Krasnopol'skaia I. V., Ermakova E.I. Specific Features of Therapy for Disordered Urination in Menopausal Women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2015;15(3):29–34. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/rosakush201515329-34.
27. Goloschapov E.T., Chetverikov A.V., Belozerov E.S. The Infectious Factor in the Genesis of Urinary Stone Formation. *Urologicheskiye vedomosti = Urology Reports (St Petersburg).* 2016;6(4):21–27. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/uroved6421-27.
28. Gorbunova E.A., Apolikhina I.A. Atrophic Cystourethritis as One of the Facets of Genitourinary Syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya = Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology.* 2015;(4):32–38. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/atrofiches-kiy_tsistouretrit_kak_odna_iz_graney_genitourinarnogo_sindroma.html.
29. Borisov V.V. Diagnosis and Theraphy of Urinary Infections. What One Should Always Remember (Clinical Lecture). Part 1. *Urologicheskiye vedomosti = Urology Reports (St Petersburg).* 2017;7(3):52–59. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/uroved7352-59.
30. Rudenko V.I., Rapoport L.M., Kuzmichyova G.M. Modern Aspects of the Citrate Lytholisis. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya = Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology.* 2017;(2):10–14. (In Russ.) https://umedp.ru/articles/sovremennye_aspekty_tsitratnogo_litoliza.html.
31. Uchvatkin G.V., Kapustin N.G., Gayvoronskiy E.A. Application of the Technique of Distance Lithotripsy in Patients with Urolithiasis Complicated by Renal Colic. *Urologicheskiye vedomosti = Urology Reports (St Petersburg).* 2015;5(1):115. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/uroved51115-115.
32. Chistik T. Citrate Therapy in the Outpatient Practice of Urolithiasis: Focus on Blemaren®. *Pochki = Kidneys*. 2015;4(14):71–74. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/41759.
33. Rimer J.D., Sakhaee K., Maalouf N.M. Citrate Therapy for Calcium Phosphate Stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):130–139. https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000474.
34. Phillips R., Hanchanale V.S., Myatt A., Somani B., Nabi G., Biyani C.S. Citrate Salts for Preventing and Treating Calcium Containing Kidney Stones in Adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD010057. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010057.pub2.
35. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. (eds.). *Urology: Russian clinical guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496 p. (In Russ.) Available at: https://mos-gorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/rkr%20urology%2009–2016%20r.pdf.
36. Ramaswamy K., Killilea D.W., Kapahi P., Kahn A.J., Chi T., Stoller M.L. The Elementome of Calcium-Based Urinary Stones and Its Role in Urolithiasis. *Nat Rev Urol.* 2015;12(10):543–557. https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.208.
37. Aboyan I.A., Sknar V.A., Pavlov S.V. Efficiency of Citrate Drug Blemaren in Urate Nephrolithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology.* 2018;(2):44–48. (In Russ.) Available at: https://ecuro.ru/article/effektivnost-primeneniya-tsitratnoi-smesi-blemaren-pri-mochekislom-nefrolitiaze.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Хашукоева А.З. Рыжова Т.Е., Зенков С.С., Оверко А.В.**
Написание текста – **Хашукоева А.З., Рыжова Т.Е. Оверко А.В., Зенков С.С.**
Обзор литературы – **Оверко А.В., Хашукоева А.З.**
Перевод на английский язык – **Оверко А.В., Хашукоева А.З.**
Редактирование – **Зенков С.С., Хашукоева А.З.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Asiyat Z. Khashukoeva, Tatyana E. Ryzhova, Sergey S. Zenkov**, **Aleksey V. Overko**
Text development – **Asiyat Z. Khashukoeva, Tatyana E. Ryzhova, Aleksey V. Overko, Sergey S. Zenkov**
Literature review – **Aleksey V. Overko, Asiyat Z. Khashukoeva**
Translation into English – **Aleksey V. Overko, Asiyat Z. Khashukoeva**
Editing – **Sergey S. Zenkov**, **Asiyat Z. Khashukoeva**

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульчифовна, 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; azk05@mail.ru
Рыжова Татьяна Евгеньевна, врач-акушер-гинеколог клинико-диагностического отделения, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129 226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; lesnoy_elf@list.ru
Зенков Сергей Станиславович, к.м.н., врач-уролог, заведующий кабинетом рентгенохирургии урологического отделения Клиники урологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 105 425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4; szenkov@fromru.com
Оверко Алексей Вячеславович, студент 6-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117 997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; arabakor@gmail.com

Information about the authors:

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; azk05@mail.ru
Tatyana E. Ryzhova, Obstetrician-Gynecologist of the Clinical Diagnostic Department, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; lesnoy_elf@list.ru
Sergey S. Zenkov, Cand. Sci. (Med.), Urologist, Head of the X-ray Surgery Room of the Urological Department, Urology Clinic of Pirogov Russian National Research Medical University; 51, Bldg. 4, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia; szenkov@fromru.com
Aleksey V. Overko, 6th Year Student of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; arabakor@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-170-175

Оригинальная статья / Review article

Характер клинических проявлений климактерического синдрома и композиционного состава тела у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом

З.Е. Шулукян[1], Л.С. Целкович[1]✉, l.s.tsellkovich@samsmu.ru, **Р.Б. Балтер[1], Т.В. Иванова[1], А.Р. Ибрагимова[1], А.У. Хамадьянова[2], О.А. Ильченко[1]**

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

[2] Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Введение. В современной гинекологической эндокринологии широко обсуждаются различные нарушения, сопровождающие наступление менопаузы. Метаболические нарушения являются одним из ведущих факторов риска развития ишемических поражений сердца и сосудистой дистонии у женщин в менопаузе. Поэтому пациенткам с выраженными метаболическими нарушениями и склонностью к тромбообразованию препараты, назначаемые в рамках менопаузальной гормональной терапии, противопоказаны. У женщин с нормальным индексом массы тела возможно формирование менопаузального метаболического синдрома, поскольку его проявления в большей степени зависят от композиционного состава тела и удельного веса висцеральной жировой ткани.

Цель исследования. Оценить характер клинических проявлений менопаузы у женщин с метаболическим менопаузальным синдромом.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели нами было обследовано 184 женщины, которые находились в менопаузе от 1 года до 5 лет в возрасте от 52 до 57 лет (средний возраст 54,2 ± 0,5 года). Из них у 87 был диагностирован метаболический синдром – они составили основную группу. Группа сравнения была представлена 97 женщинами в менопаузе без метаболических нарушений.

Результаты и обсуждение. Нами проведена оценка степени тяжести клинических проявлений и композиционного состава тела пациенток выделенных групп. Установлено, что индекс массы тела, несмотря на достаточную простоту его определения, не может служить критерием оценки обменных процессов в организме.

Выводы. Для точного представления о рисках развития метаболических нарушений у женщин в менопаузе необходимо исследование композиционного состава тела.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, индекс массы тела, ожирение, климактерический синдром

Для цитирования: Шулукян З.Е., Целкович Л.С., Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Ибрагимова А.Р., Хамадьянова А.У., Ильченко О.А. Характер клинических проявлений климактерического синдрома и композиционного состава тела у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. *Медицинский совет*. 2021;(13):170–175. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-170-175.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Patterns of clinical presentation of climacteric syndrome and total body composition in women with menopausal metabolic syndrome

Zepur Eg. Shulukian[1], Lyudmila S. Tselkovich[1]✉, l.s.tsellkovich@samsmu.ru, **Regina B. Balter[1], Tatiana V. Ivanova[1], Alina R. Ibragimova[1], Aida U. Hamadianova[2], Olesya A. Ilchenko[1]**

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

[2] Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Introduction. Modern gynecological endocrinology widely discusses various disorders accompanying the onset of menopause. Metabolic disorders are one of the leading risk factors for the development of ischemic heart disease and vascular dystonia in menopausal women. That is why the drugs prescribed as part of menopausal hormone therapy are contraindicated for patients with severe metabolic disorders and predisposition to thrombosis. Women with a normal body mass index may develop the menopausal metabolic syndrome, since its presentations largely depend on the total body composition and the specific gravity of visceral adipose tissue.

© Шулукян З.Е., Целкович Л.С., Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Ибрагимова А.Р., Хамадьянова А.У., Ильченко О.А., 2021

Aim. To assess the patterns of clinical presentation of menopause in women with metabolic menopausal syndrome.
Materials and methods. In the furtherance of that aim, we examined 184 women who were in menopause 1 to 5 years at the age of 52 to 57 years (average age 54.2 ± 0.5 years). Of these, 87 were diagnosed with metabolic syndrome – they were included in the main group. The comparison group included 97 menopausal women without metabolic disorders.
Results and discussion. We assessed the severity of clinical presentations and the total body composition of the patients in the selected groups. It has been established that the body mass index cannot serve as a criterion for evaluation of metabolic processes, despite the sufficient simplicity of its computation.
Conclusions. The authentic view of the risks of metabolic disorders in menopausal women requires the study of total body composition.

Keywords: menopausal metabolic syndrome, body mass index, obesity, climacteric syndrome

For citation: Shulukian Z.E, Tselkovich L.S., Balter R.B, Ivanova T.V., Ibragimova A.R., Hamadianova A.U., Ilchenko O.A. Характер клинических проявлений климактерического синдрома и композиционного состава тела у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):170–175. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-170-175.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рассматривая динамику продолжительности жизни в России за последние 20 лет, укажем, что если в 2000 г. средняя продолжительность жизни женщин составляла 72,3 года, то в 2020 г., по данным Росстата, этот показатель составил уже 78,17 лет[1]. Именно поэтому качество жизни в менопаузе и состояние здоровья женщин менопаузального возраста заслуживают особого внимания. Изменился и образ жизни, что кардинально поменяло структуру заболеваемости и причины смертности женщин [1, 2]. Если 20 лет назад нарушения здоровья, связанные с менопаузой, рассматривались преимущественно с точки зрения климактерического синдрома [3–5], преобладающим симптомом которого считались вазомоторные нарушения, то в настоящее время лидирует ожирение и связанные с ним патологии [6, 7].

На первое место вышла патология сердечно-сосудистой системы, тесно связанная с такими проблемами, как ожирение и сахарный диабет 2-го типа [7, 8]. На 2-м месте стоят онкологические заболевания, в частности рак молочной железы, что также связано с ожирением и метаболическими нарушениями [6, 8]. Учитывая тот факт, что начало менопаузы в настоящее время приходится на активный трудовой возраст женщины, изучение клинического течения[1] и особенностей начала менопаузального периода приобрело особую значимость [7, 9–11].

В связи с изложенным целью исследования явилась оценка характера клинических проявлений менопаузы у женщин с метаболическим менопаузальным синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели нами было обследовано 184 женщины, которые находились в менопаузе от 1 года до 5 лет в возрасте от 52 до 57 лет (средний возраст 54,2 ± 0,5 года). Из них у 87 был диагностирован менопаузальный метаболический синдром (МС) – они составили основную группу. Критериями диагностики МС мы считали развитие абдоминального ожирения (объем талии более 80 см) с повышением массы тела женщины в первые 6 мес. постменопаузального периода более чем на 5 кг, в сочетании с гиперинсулинемией (или повышением толерантности к глюкозе), и/или повышением артериального давления выше 130/90 мм рт. ст., и/или повышением уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л [12–14]. Для установления диагноза МС должно было присутствовать как минимум 3 указанных нарушения. Группу сравнения составили 97 женщин в менопаузе без МС.

Критерии включения в группы: менопауза 1–5 лет, отсутствие хронических экстрагенитальных заболеваний в стадии обострения, благоприятный онкологический анамнез, естественная менопауза [15, 16].

Критерии исключения из групп: хирургическая менопауза, онкопатология любой локализации, обострение хронических соматических заболеваний [4, 17–19].

Объем проводимого обследования предусматривал антропометрию, консультацию терапевта и эндокринолога. Все женщины обследовались в соответствии с клиническими протоколами и стандартами оказания медицинской помощи. Композиционный состав тела пациенток проводился биоимпедансным методом (BIA) (использовался анализатор Accuniq DC720 с частотным диапазоном от 1 до 1 000 кГц, по 78 параметрам состава тела с 8 точечными тактильными электродами). Содержание жировой ткани в области живота определялось клипером по толщине кожной складки и выражалось в процентах от нормальных показателей женщин выбранной возрастной группы.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением стандартного пакета для статистического анализа SPSS Statistica 6,0 (русскоязычная версия) для Windows (разработчик – компания StatSoft, США), оформленных в соответствии с рекомендациями Т. Ланг, Д. Альтман 2014 г. для статистического анализа, в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах [20].

[1] Статистика и показатели. Региональные и федеральные. Режим доступа: https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni.

● ***Таблица 1.*** Распределение женщин сравниваемых групп по степени тяжести климактерического синдрома (по шкале Грина)
● ***Table 1.*** Climacteric syndrome severity distribution of women in the compared groups (as measured with the Greene Climacteric Scale)

Показатель	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	P
	Число женщин в группе, %		
Тревожность и депрессия (>10б)	23 26,4 (4,8)	9 9,3 (3,0)	0,002
Наличие соматических расстройств (>6б)	46 52,9 (5,4)	19 19,6 (4,1)	0,000002
Нарушение вазомоторных функций (>4б)	16 18,4 (4,2)	42 43,3 (5,1)	0,0002
Нет проявлений	2 2,3 (1,6)	27 27,8 (4,6)	0,000

Примечание. p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах.

Распределение полученных данных было нормальным, в связи с чем нами рассчитывалось среднее арифметическое (M) и стандартное отклонения (SD). Полученные качественные показатели в таблицах были представлены как в абсолютных значениях, так и в процентах относительных величин. Оценка значимости различий полученных количественных данных осуществлялась при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми различия считались при p < 0,005.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки климактерических проявлений у женщин в первые пять лет менопаузы мы использовали опросник Грина, который, в отличие от широко распространенной шкалы Куппермана, оценивающей общее состояние женщины, позволяет детализировать показатели психоэмоциональной, соматической и вазомоторной сфер (*табл. 1*).

Полученные нами результаты свидетельствовали о том, что в основной группе почти половина женщин (52,9%) указывала на наличие соматических расстройств, появившихся с началом менопаузы, в то время как в группе сравнения таких пациенток было статистически значимо меньше – 19,6% (p < 0,001). Тревожность и депрессию отметили 26,4% женщин основной группы и 9,3% пациенток группы сравнения (p = 0,002). Что касается нарушений вазомоторных функций (приливы, потливость, нарушения сна), то таких женщин было статистически значимо больше в группе сравнения – 43,3% против 18,4% женщин основной группы (p = 0,0002). Не отметили никаких проявлений климактерических расстройств 2,3% пациенток основной группы и 27,8% из группы сравнения (p < 0,001).

Что касается наличия метаболического синдрома, то поскольку одним из его проявлений является ожирение, то степень его выраженности мы определили путем измерения ИМТ в группах (*табл. 2*).

В процессе измерения ИМТ было установлено, что в основной группе к периоду включения в исследование только 3,4% женщин имели нормальный вес, в то время как в группе сравнения таких пациенток было 21,6% (p < 0,001). Избыточная масса тела была определена у 19,5% женщин основной группы и у 27,8% женщин группы сравнения (p = 0,189). У 77% женщин основной группы и у 43,2% женщин группы сравнения было выявлено ожирение в той или иной степени (p < 0,001). Отметим, что в группе сравнения женщин с крайней степенью ожирения не было, в то время как в основной группе таких пациенток было 8,0%. Кроме того, у 7,2% женщин группы сравнения был установлен дефицит массы тела. Ни у одной женщины ИМТ не превышал 45.

Что касается диагностирования абдоминального ожирения (как основного критерия развития метаболического син-

● ***Таблица 2.*** Распределение женщин в группах по ИМТ
● ***Table 2.*** BMI distribution of women in the groups

Показатель индекса массы тела	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	P
	Число женщин в группе, %		
Недостаточная масса тела (16–18,5)	0	7 7,2 (2,6)	0,006
Норма (18,6–25)	3 3,4 (2,0)	21 21,6 (4,2)	0,0001
Избыточная масса тела (26–30)	17 19,5 (4,3)	27 27,8 (4,6)	0,189
Ожирение 1-й степени (31–34,9)	49 56,3 (5,3)	39 40,2 (5,0)	0,028
Ожирение 2-й степени (35–39,9)	11 12,6 (3,6)	3 3,1 (1,8)	0,019
Ожирение 3-й степени (40 и более)	7 8,0 (2,9)	0	0,006

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах.

● ***Таблица 3.*** Распределение показателей композиционного состава тела женщин в группах
● ***Table 3.*** Distribution of the women body composition indicators in the groups

Показатель	Основная группа (n = 87)	Группа сравнения (n = 97)	p
Общее содержание жировой ткани (в % на 1 женщину)	38,3 (1,3)	29,6 (2,1)	0,000
Содержание жировой ткани в области талии (в % на 1 женщину)	41,3 (1,4)	32,7 (1,2)	0,000
Содержание жировой ткани в области бедер (в %)	44,2 (1,5)	26,9 (1,3)	0,000
Общая жировая масса (в кг/чел)	30,1 (1,9)	20,2 (1,4)	0,000
Общая тощая масса (в кг/чел)	48,5 (2,1)	45,3 (1,7)	0,237

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах.

дрома), то оно оценивалось по соотношению окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) в соответствии с критериями ВОЗ по диагностике абдоминального ожирения [21]. Было установлено, что в основной группе женщин ОТ варьировала от 89 до 127 см и в среднем составила 104,8 (1,7) см, ОБ колебалась от 112 до 146 см и в среднем составила 121,5 (2,3) см. В группе сравнения диапазон значений ОТ колебался от 67 до 78 см, в среднем 75,3 (1,5), ОБ от 98 до 112 см, в среднем 106,4 (1,6) см ($p < 0,001$). Соотношение ОТ/ОБ в основной группе варьировало от 0,79 до 1,0 и в среднем составило 0,87 (0,02). В группе сравнения от 0,68 до 0,69 и в среднем составило 0,69 (0,03) ($p = 0,000$).

Для объективизации представления о содержании жировой ткани в организме женщин выделенных групп и определения ее влияния на метаболические процессы организма, нами был исследован композиционный состав тела пациенток биоимпедансным методом (BIA) (использовался анализатор Accuniq DC 720 с частотным диапазоном от 1 до 1000 кГц, по 78 параметрам состава тела) (*табл. 3*).

Анализируя соотношение жировой и нежировой ткани в организме женщин исследуемых групп, отметим, что в группе сравнения общая жировая масса была почти в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p = 0,000$), в то время как среднее содержание тощей массы не имело статистически значимых различий ($p = 0,237$). Кроме того, распределение жировой ткани было также неоднородным. В основной группе содержание жировой ткани в области талии составило 41,3% (1,4), в то время как в группе сравнения только 32,7% (1,2) ($p = 0,000$). Аналогичная ситуация сложилась и при распределении жировой ткани в области бедер: в основной группе этот показатель составил 44,2% (1,5), в группе сравнения 26,9% (1,3), ($p = 0,000$). Такое распределение указывает на сопоставимость возрастной композиционной структуры тела у пациенток одного возраста.

Заслуживают внимания пациентки основной группы с нормальной и избыточной массой тела по результатам ИМТ. Таких в основной группе было 20 человек. Несмотря на показатели ИМТ, в композиционном составе тела у этих женщин среднее содержание жировой ткани составило 34,7% (1,2), что статистически значимо выше аналогичных в группе сравнения (48 человек) – показатель среднего содержания жировой ткани – 25,3% (2,1), ($p < 0,001$). Что касается содержания жировой ткани в области талии, то в основной группе у этих пациенток оно составило 33,4% (2,3), в группе сравнения – 26,3% (1,9) ($p = 0,02$); в области бедер – 38,3% (2,5) и 24,6% (2,1), ($p < 0,001$) соответственно. Общая жировая масса в основной группе женщин с нормальной и повышенной массой тела по показателям ИМТ составила 23,9 (0,8) кг, в группе сравнения –19,7 (0,9) кг ($p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, ИМТ, несмотря на достаточную простоту его определения, не может служить критерием оценки обменных процессов в организме. Для более точного представления о рисках развития метаболических нарушений необходимо исследование композиционного состава тела, что является одним из современных направлений в гинекологической эндокринологии и дает представление о существующих звеньях патогенеза развития метаболических нарушений у женщин в постменопаузе.

Поступила / Received 07.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2021
Принята в печать / Accepted 23.06.2021

Список литературы

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Ожирение в Российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(6):123–130. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
2. Elraiyah T., Sonbol M.B., Wang Z., Khairalseed T., Asi N., Undavalli C. et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3543–3550. https://doi.org/10.1210/jc.2014-2262.
3. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Психические аспекты и нарушение жирового обмена в климактерии. *Акушерство и гинекология.* 2019;(9):165–172. https://doi.org/10.18565/aig. 2019.9.165-172.
4. Franco O.H. , Muka T., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R., Kavousi M. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2015;81(3):35. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.016.
5. Greendale G.A., Sternfeld B., Huang M., Han W., Karvonen-Gutierrez C., Ruppert K. et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight.* 2019;4(5):e124865. https://doi.org/10.1172/jci.insight.124865.
6. Hodis H.N., Mack W.J. Cardiovascular risk after withdrawal of hormone therapy. *Menopause.* 2018;25(4):365–367. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001076.
7. Foster M.C., Hwang S.J., Larson M.G., Lichtman J.H., Parikh N.I., Vasan R.S. et al. Overweight, obesity and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):39–48. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.003.
8. Шалина М.А. Метаболический синдром у женщин старшего возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(3):81–88. https://doi.org/10.17816/JOWD68381-88.
9. Протасова А.Э., Юренева С.В., Байрамов Н.Н., Компедина В.И. Менопауза, ожирение и коморбидность: возможности менопаузальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):43–48. https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.43-48.
10. Бикмеева А.А., Карягина Н.Т. Влияние лептина и адипонектина на нарушения репродуктивной функции у женщин при ожирении. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;(4–1):16–19. Режим доступа: https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18605.
11. Blümel J.E., Fica J., Chedraui P., Mezones-Holguín E., Zuñiga M.C., Witis S. et al. Sedentary lifestyle in middle-aged women is associated with severe menopausal symptoms and obesity. *Menopause*. 2016;23(5):488–493. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000575.
12. Hodis H.N., Sarrel P.M. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials? *Climacteric.* 2018;21(6):521–528. https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1514008.
13. Hofmeier S.M., Runfola C.D., Sala M., Gagne D.A., Brownley K.A., Bulik C.M. Body Image, Aging, and Identity in Women Over 50: The Gender and Body Image (GABI) Study J Women Aging. *J Women Aging.* 2017;29(1):3–14. https://doi.org/10.1080/08952841.2015.1065140.
14. Islam R.M., Bell R.J., Green S., Page M.J., Davis S.R. Safety and efcacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):754–766. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30189-5.
15. Boardman H.M., Hartley L., Eisinga A., Main C., Roqué I.M., Figuls X. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD002229. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4.
16. Chen G.C., Arthur R., Iyengar N.M., Kamensky V., Xue X., Wassertheil-Smoller S. et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass

index. *Eur Heart J.* 2019;40(34):2849–2855. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz391.
17. Chlebowski R.T., Mortimer J.E., Crandall C.J., Pan K., Manson J.E., Nelson R. et al. Persistent vasomotor symptoms and breast cancer in the Women's Health Initiative. *Menopause.* 2018;26(6):578–587. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001283.
18. Chlebowski R.T., Luo J., Anderson G.L., Barrington W., Reding K., Simon M.S. et al. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer.* 2019;125(2):205–212. https://doi.org/10.1002/cncr.31687.
19. Eisenlohr-Moul T.A., Rubinow D.R., Schrubbe L., Schrubbe L., Girdler S.S. Naturally Occurring Changes in Estradiol Concentrations in the Menopause Transition Predict Morning Cortisol and Negative Mood in Perimenopausal Depression. Girdler. *Clin Psychol Sci.* 2016;4(5):919–935. https://doi.org/10.1177/2167702616647924.
20. Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе». *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2014;(1):11–16. Режим доступа: http://osdm.org/wp-content/uploads/2014/06/SAMPL.pdf.
21. Iyengar N.M., Arthur R., Manson J.E., Chlebowski R.T., Kroenke C.H., Peterson L. et al. Association of body fat and risk of breast cancer in postmenopausal women with normal body mass index: A secondary analysis of a randomized clinical trial and observational study. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):155–163. https://doi.org10.1001/jamaoncol.2018.5327.

References

1. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Obesity in the Russian population – prevalence and associations with risk factors for chronic non-communicable diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(6):123–130. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
2. Elraiyah T., Sonbol M.B., Wang Z., Khairalseed T., Asi N., Undavalli C. et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3543–3550. https://doi.org/10.1210/jc.2014-2262.
3. Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. Mental aspects and violation of fat metabolism in menopause. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;9:165–172. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.165-172.
4. Franco O.H. , Muka T., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R., Kavousi M. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2015;81(3):35. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.016.
5. Greendale G.A., Sternfeld B., Huang M., Han W., Karvonen-Gutierrez C., Ruppert K. et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight.* 2019;4(5):e124865. https://doi.org/10.1172/jci.insight.124865.
6. Hodis H.N., Mack WJ. Cardiovascular risk after withdrawal of hormone therapy. *Menopause.* 2018;25(4):365–367. https://doi.org/0.1097/GME.0000000000001076.
7. Foster M.C., Hwang S.J., Larson M.G., Lichtman J.H., Parikh N.I., Vasan R.S. et al. Overweight, obesity and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(1):39–48. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.003.
8. Shalina M.A. Metabolic syndrome in older women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(3):81–88. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/JOWD68381-88.
9. Protasova A.E., Yureneva S.V., Bayramov N.N., Kompedina V.I. Menopause, obesity and comorbidity: the possibilities of menopausal hormone therapy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(5):43–48. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.43-48.
10. Bikmeeva A.A., Karyagina N.T. Influence of leptin and adiponectin on reproductive dysfunctions in women with obesity. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin.* 2018;(4–1):16–19. (In Russ.) Available at: https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18605.
11. Blümel J.E., Fica J., Chedraui P., Mezones-Holguín E., Zuñiga M.C., Witis S. et al. Sedentary lifestyle in middle-aged women is associated with severe menopausal symptoms and obesity. *Menopause.* 2016;23(5):488–493. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000575.
12. Hodis H.N., Sarrel P.M. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials? *Climacteric.* 2018;21(6):521–528. https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1514008.
13. Hofmeier S.M., Runfola C.D., Sala M., Gagne D.A., Brownley K.A., Bulik C.M. Body Image, Aging, and Identity in Women Over 50: The Gender and Body Image (GABI) Study J Women Aging. *J Women Aging.* 2017;29(1):3–14. https://doi.org/10.1080/08952841.2015.1065140.
14. Islam R.M., Bell R.J., Green S., Page M.J., Davis S.R. Safety and efcacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):754–766. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30189-5.
15. Boardman, H.M., Hartley L., Eisinga A., Main C., Roqué I.M., Figuls X. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst* Rev. 2015;(3):CD002229. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4.
16. Chen G.C., Arthur R., Iyengar N.M., Kamensky V., Xue X., Wassertheil-Smoller S. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J.* 2019;40(34):2849–2855. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz391.
17. Chlebowski R.T., Mortimer J.E., Crandall C.J., Pan K., Manson J.E., Nelson R. et al. Persistent vasomotor symptoms and breast cancer in the Women's Health Initiative. *Menopause.* 2018;26(6):578–587. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001283.
18. Chlebowski R.T., Luo J., Anderson G.L., Barrington W., Reding K., Simon M.S. et al. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer.* 2019;125(2):205–212. https://doi.org/10.1002/cncr.31687.
19. Eisenlohr-Moul T.A., Rubinow D.R., Schrubbe L., Schrubbe L., Girdler S.S. Naturally Occurring Changes in Estradiol Concentrations in the Menopause Transition Predict Morning Cortisol and Negative Mood in Perimenopausal Depression. Girdler. *Clin Psychol Sci.* 2016;4(5):919–935. https://doi.org/10.1177/2167702616647924.
20. Lang T., Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL Guidelines. In: Smart P., Maisonneuve H., Polderman A. (eds). *Science Editors' Handbook*, European Association of Science Editors; 2013. Available at: https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/07/SAMPL-Guidelines-6-27-13.pdf.
21. Iyengar N.M., Arthur R., Manson J.E., Chlebowski R.T., Kroenke C.H., Peterson L. et al. Association of body fat and risk of breast cancer in postmenopausal women with normal body mass index: A secondary analysis of a randomized clinical trial and observational study. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):155–163. https://doi.org10.1001/jamaoncol.2018.5327.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Шулукян З.Е., Целкович Л.С.**
Написание текста – **Ибрагимова А.Р.**
Обзор литературы – **Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Хамадьянова А.У.**
Статистическая обработка – **Ибрагимова А.Р., Ильченко О.А.**
Анализ материала – **Шулукян З.Е., Балтер Р.Б.**
Редактирование – **Целкович Л.С., Иванова Т.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Zepur Eg. Shulukian, Ludmila S. Tselkovich,**
Text development – **Alina R. Ibragimova**
Literature review – **Regina B. Balter, Tatiana V. Ivanova**, **Aida Ul. Khamadyanova**
Statistical processing – **Alina R. Ibragimova, Olesya An. Ilchenko**
Material analysis – **Zepur Eg. Shulukian, Regina B. Balter,**
Editing – **Ludmila S. Tselkovich, Tatiana V. Ivanova**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Шулукян Зепюр Егизаровна, соискатель кафедры ультразвуковой диагностики института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0003-1316-527X; zoyka_13@mail.ru
Целкович Людмила Савельевна, д.м.н., профессор кафедры ультразвуковой диагностики института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет**;** 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0002-0605-5104; l.s.tselkovich@samsmu.ru
Балтер Регина Борисовна, д.м.н., заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет**;** 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0001-6724-0066; r.b.balter@samsmu.ru
Иванова Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0002-6153-7456; t.v.ivanova@samsmu.ru
Ибрагимова Алина Ришатовна, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0002-3676-6935; a.r.ibragimova@samsmu.ru
Хамадьянова Аида Ульфатовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-6197-195X; Khamadyanova76@mail.ru
Ильченко Олеся Андреевна, очный аспирант кафедры ультразвуковой диагностики института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет**;** 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; https://orcid.org/0000-0001-7361-524X; olesay.ilchenko@gmail.com

Information about the authors:

Zepur Eg. Shulukian, Doctoral Student of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1316-527X; zoyka_13@mail.ru
Ludmila S. Tselkovich, Dr. Ski. (Med.), Professor of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0605-5104; l.s.tselkovich@samsmu.ru
Regina B. Balter, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6724-0066; r.b.balter@samsmu.ru
Tatiana V. Ivanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6153-7456; t.v.ivanova@samsmu.ru
Alina R. Ibragimova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3676-6935; a.r.ibragimova@samsmu.ru
Aida U. Khamadyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6197-195X; Khamadyanova76@mail.ru
Olesya An. Ilchenko, Full Time Postgraduate Student of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7361-524X; olesay.ilchenko@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-177-184

Обзорная статья / Review article

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз на фоне пандемии COVID-19: алгоритм ведения пациенток

Н.М. Назарова✉, https://orcid.org/0000-0001-9499-7654, grab2@yandex.ru
К.И. Гусаков, https://orcid.org/0000-0003-3895-8225, kigusakov@gmail.com
С.В. Павлович, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, st.pavlovich@mail.ru
Э.Р. Довлетханова, https://orcid.org/0000-0003-2835-6685, eldoc@mail.ru
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме
В обзорной статье представлены данные о распространенности кандидоза различной локализации на фоне перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). Проанализированы предрасполагающие факторы, провоцирующие развитие и рецидивирование кандидоза у пациентов после терапии коронавирусной инфекции. В отделениях интенсивной терапии (ОИТ) *Candida* является одним из наиболее часто встречающихся патогенов, которые поражают от 6 до 10% пациентов, и некоторые исследования отметили тенденцию к увеличению кандидемии. Проанализированные нами данные литературы показали, что среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 наиболее распространенными видами грибковой инфекции являлись *C. albicans*, далее *C. auris, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis, S. cerevisiae, C. krusei* и *Rhodotorula spp*. Причиной смерти наиболее часто являлись виды *Candida non-albicans*, в частности *C. glabrata, C. auris*. В схемах лечения пациентов с COVID-19 ранее использовались антибиотики, в настоящее время все чаще используются кортикостероиды, которые оказывают иммуносупрессивное действие и, соответственно, предрасполагают к развитию кандидоза. Повреждение эпителия, вызванное SARS-CoV-2, также способствует прикреплению *Candida* к базальной мембране, вызывая в последующем развитие кандидоза слизистых оболочек. Поскольку системный и местный кандидозы обусловлены общими иммунными механизмами, которые затрагивает коронавирусная инфекция, вульвовагинальный кандидоз (ВВК) может рецидивировать на фоне терапии COVID-19. Своевременная диагностика и лечение грибковых инфекций у пациентов, перенесших COVID-19, имеют первостепенное значение для достижения положительного клинического результата. Представлены алгоритм ведения пациенток при рецидивирующем ВВК, принципы действия противогрибковых препаратов, их приемлемость и эффективность.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, лечение, антимикотики, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Назарова Н.М., Гусаков К.И., Павлович С.В., Довлетханова Э.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз на фоне пандемии COVID-19: алгоритм ведения пациенток. *Медицинский совет*. 2021;(13):177–184. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-177-184.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Recurrent vulvovaginal candidiasis during COVID-19 pandemic: medical algorithm

Niso M. Nazarova✉, https://orcid.org/0000-0001-9499-7654, grab2@yandex.ru
Kirill I. Gusakov, https://orcid.org/0000-0003-3895-8225, kigusakov@gmail.com
Stanislav V. Pavlovich, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, st.pavlovich@mail.ru
Elmira R. Dovletkhanova, https://orcid.org/0000-0003-2835-6685, eldoc@mail.ru
Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract
The review article presents data on the prevalence of candidiasis of various localization against the history of coronavirus infection (COVID-19). The predisposing factors for the development and recurrence of candidiasis in patients after therapy for coronavirus infection have been analysed. Candida is one of the most common pathogens in intensive care units (ICUs), affecting 6 to 10% of patients, and some studies have reported an increasing trend in the prevalence of candidemia. The literature data that we analysed showed that the most common types of fungal infection among patients with a severe course of COVID-19 were C. albicans, then C. auris, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis, S. cerevisiae, C. krusei and Rhodotorula spp. *Candida non-albicans* species, in particular *C. glabrata, C. auris*, were the most common causes of death. The previous treatment regimens for patients with COVID-19 included antibiotics, but at present time corticosteroids are more often used, which have an immunosuppressive effect and, accordingly, predispose to the development of candidiasis. The epithelial injury caused by SARS-CoV-2 also enables *Candida* to attach to the basement membrane, subsequently triggering the development of mucosal candidiasis. As the systemic

© Назарова Н.М., Гусаков К.И., Павлович С.В., Довлетханова Э.Р., 2021

and local candidiasis are conditioned by common immune mechanisms that are affected by coronavirus infection, vulvovaginal candidiasis (VVC) may recur during COVID-19 therapy. The timely diagnosis and treatment of fungal infections in patients who underwent COVID-19 are crucial for achieving a positive clinical outcome. The article provides an algorithm for the management of patients with recurrent VVC, the principles of action of antifungal drugs, their acceptability and efficacy.

Key words: recurrent vulvovaginal candidiasis, treatment, antimycotics, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Nazarova N.M., Gusakov K.I., Pavlovich S.V., Dovletkhanova E.R. Recurrent vulvovaginal candidiasis during COVID-19 pandemic: medical algorithm. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):178–184. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-177-184.

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

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально признала новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) пандемией в марте 2020 г. Распространение вируса продолжается и в настоящее время. На момент написания статьи за весь период пандемии было зарегистрировано 93,3 млн инфицированных COVID-19, из них 2 млн – подтвержденные смертельные исходы.

С начала пандемии изучение коронавируса и его осложнений моментально стало самым популярным научным направлением в мире: всего за один год было опубликовано более 100 тыс. статей в PubMed и Google Scholar – и это только на английском языке.

Коронавирусы (SARS-CoV-2) представляют собой одноцепочечные вирусы, которые используют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) имеющиеся во многих органах: глазах, носовых ходах, полости рта, легких, сердце, почках, мочевом пузыре, коже, мозге, щитовидной железе, печени, желчном пузыре, желудке, поджелудочной железе, кишечнике, женской и мужской репродуктивных системам как для проникновения в организм хозяина, так и для закрепления в нем [1].

КАНДИДОЗ И COVID-19: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Следует отметить, что наличие связывающих рецепторов к SARS-CoV-2 в разных тканях определяет спектр клинических проявлений. Анализ 13 исследований лабораторно подтвержденных случаев SARS-CoV-2, проведенных в Китае, продемонстрировал распространенность ассоциированных с COVID-19 бактериальных, вирусных и грибковых коинфекций [2].

Заболевание COVID-19 связано с увеличением провоспалительных маркеров, таких как интерлейкин (IL) 1, IL-6, и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), меньшей экспрессией интерферона-γ (IFNγ) и меньшим количеством клеток CD4 и CD8, что приводит к увеличению восприимчивости к бактериальным и грибковым инфекциям [3].

По мере течения эпидемического процесса, связанного с новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, вызывающим острый респираторный синдром, накапливаются и систематизируются сведения о заболеваемости и относительно отдаленных последствиях перенесенной болезни. Целый ряд исследователей рассматривает вторичные осложнения течения коронавирусной инфекции, в т. ч. грибковые и в частности вызванные грибами рода *Candida*.

Грибы рода *Candida* (*Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida tropicalis*) являются наиболее распространенными видами грибков, населяющих различные поверхности слизистых оболочек, кожи, дыхательных путей, пищеварительной тракта и мочевыводящих путей [4, 5]. Грибы *Candida* являются условно-патогенными микроорганизмами, соответственно, они обладают факторами вирулентности, позволяющими им вызывать различные инфекции, особенно в условиях снижения иммунного ответа [5]. В подобных условиях *Candida* способны провоцировать заболевания кожи (хронический кандидоз кожи), поражения слизистых оболочек (кандидоз полости рта, вульвовагинальный кандидоз (ВВК)), а также тяжелые поражения внутренних органов – инвазивный кандидоз. В отделениях интенсивной терапии (ОИТ) *Candida* является одним из наиболее часто встречающихся патогенов, поражающих от 6 до 10% пациентов. В некоторых исследованиях отмечена нарастающая тенденция к увеличению кандидемии [6].

Поиск исследований в Google Scholar и PubMed показал, что среди пациентов с COVID-19 данные о распространенности кандидоза различной локализации различались в зависимости от страны и даже региона и составили в Испании 0,7% (7/989), Индии 2,5% (15/596), Иране 5% (53/1059), Италии 8% (3/43), Великобритании 12,6% (17/135) и Китае 23,5% (4/17) соответственно [7–12]. Результаты проведенного в Иране исследования показали относительно низкую частоту случаев кандидоза полости рта среди пациентов с COVID-19 (53/1059), однако пациенты с развившимся острым респираторным синдромом не были включены в исследование [9]. Ранее проведенное в Италии исследование сообщило о трех случаях кандидемии среди пациентов с тяжелой формой COVID-19. Катетеризация центральных вен (32/43; 74,5%), прием антибактериальной терапии (26/43; 60,5%) и стероидов (13/43; 13,2%) были одними из наиболее значимых факторов риска. В целом уровень смертности от вторичных осложнений, обусловленных инфекцией *Candida*, составил 46% (20/43) и варьировался в зависимости от вида проводимой терапии. Установлено, что уровень смертности при вторичной кандидемии выше у тяжелобольных пациентов с COVID-19 (от 25,8 до 30,9% [13]).

Причиной смерти наиболее часто являлись виды *Candida non-albicans*, в частности *C. glabrata* (2/2; 100%),

C. auris (6/10; 60%). В то же время инфицирование *C. albicans* отмечалось у 42% (8/19) пациентов, а связь с более высоким уровнем смертности по сравнению с инфицированием *Candida non-albicans* не была установлена [14, 15].

Многочисленные исследования показали, что среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 наиболее распространенными видами грибковой инфекции явились *C. albicans* (19/43; 44,1%), далее *C. auris* (10/43; 23,2%), *C. glabrata, C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *S. cerevisiae* (2/43; 4,6% соответственно), *C. krusei* и *Rhodotorula spp.* (1/43; по 2,3% соответственно) [8, 11, 16–18].

Ряд авторов рассматривает две группы факторов риска развития инвазивного кандидоза. Первая группа – предрасполагающие факторы, к которым относят сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность, хирургические вмешательства, прием нескольких антибиотиков, длительность пребывания в ОИТ > 7 дней, перенесенные абдоминальные инфекции [19–21], длительное использование центральных венозных катетеров в ОИТ. Все эти факторы составляют высокий риск заражения *Candida auris* и *C. parapsilosis* [22–25].

Вторая группа факторов риска – колонизация кожи и слизистых оболочек *Candida* [26]. Так, *Candida* была выявлена в дыхательных путях у 20% пациентов после 48 ч нахождения на ИВЛ [27].

До 94% госпитализированных пациентов с COVID-19 получают антибактериальные препараты [28, 29], что также может способствовать ускорению колонизации *Candida* и развитию кандидоза. Дополнительно в схемах лечения пациентов с COVID-19 все чаще используются кортикостероиды, которые оказывают иммуносупрессивное действие на нейтрофилы, моноциты и макрофаги и, соответственно, становятся еще одним предрасполагающим фактором грибкового поражения [30].

Повреждение эпителия, вызванное SARS-CoV-2, также способствует прикреплению *Candida* к базальной мембране, вызывая в дальнейшем развитие кандидоза слизистых оболочек. Патогенез заболевания, вызываемого дрожжевыми грибами, включает в себя адгезию возбудителя к поверхности слизистой оболочки с ее последующей колонизацией и инвазией в тканевые структуры, преодолением эпителиального барьера, сосудистой стенки и проникновением в сосуды, что приводит к гематогенной диссеминации и органному поражению. В зависимости от глубины поражения тканей выделяют поверхностные и инвазивные микозы. Быстрое образование псевдомицелия является одним из факторов вирулентности грибов.

Так, у пациентов с более тяжелым течением COVID-19 чаще наблюдались серьезные поражения слизистой полости рта (язвы, эрозии, папулезные высыпания, трещины и т. д.). Оппортунистические инфекции, стресс, подавление иммунитета, васкулит и вторичная гипервоспалительная реакция явились наиболее важными предрасполагающими факторами возникновения поражений полости рта у пациентов с COVID-19. Наиболее часто установленным диагнозом в таких случаях явились стоматит, кандидоз, васкулит, некротический пародонтоз и т. д. Следует отметить, что оральные поражения в 68% случаев сопровождались выраженными клиническими симптомами и встречались у 49% женщин и 51% мужчин [31].

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО КАНДИДОЗОВ НА ФОНЕ COVID-19

Как известно, иммунная система состоит из двух частей: приобретенного иммунитета (клеточного и гуморального), важную роль в котором играют Т- и В-лимфоциты, и врожденного иммунитета, включающего другие типы иммунных клеток, например, гранулоциты, моноциты, макрофаги и NK-клетки. Существуют также и другие клетки иммунной системы, например антигенпредставляющие дендритные клетки и тучные клетки.

В исследовании C.C. Lai et al. была выявлена высокая распространенность ассоциированных с COVID-19 коинфекций, вызванных не только бактериями и вирусами, но и грибами [2]. Подобная высокая частота коинфекции связана с особенностями течения коронавирусной инфекции. Так, при тяжелом течении COVID-19 отмечается увеличение провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, ФНО-α, снижение экспрессии IFNγ, что и приводит к повышению восприимчивости организма к бактериальным и грибковым инфекциям. У большинства (85%) пациентов с коронавирусной инфекцией выявляется стойкая лимфопения [32]: отмечается значительное снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, CD4+ и CD8+ Т-клеток, играющих важную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Именно поэтому болеющие COVID-19 (или перенесшие его) пациенты имеют крайне высокий риск развития оппортунистических инфекций, таких как кандидоз.

Для грибов рода *Candida* характерны вегетативное размножение почкованием и образование нитей псевдомицелия (кроме *C. glabrata*). Кандиды обладают многочисленными факторами патогенности, которые проявляются в полной мере в условиях нарушений в системе антимикробной резистентности организма.

РЕЦИДИВИРОВАНИЕ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ COVID-19

Известно, что одним из предрасполагающих факторов, которые могут привести к развитию и рецидивированию кандидоза, является уменьшение количества влагалищного экссудата, которое способствует колонизации влагалища грибковой флорой.

Слизистая оболочка влагалища содержит большое количество эпителиальных клеток, дендритоподобных клеток Лангерганса, макрофагов и Т-лимфоцитов. Клеточный иммунитет обеспечивается мононуклеарными клетками и Т-лимфоцитами, которые осуществляют основную защитную функцию как при системном кандидозе, так и при кандидозе слизистых оболочек.

В связи с этим среди гинекологических пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, все чаще встречается рецидивирующий ВВК – грибковое поражение слизистой вульвы и влагалища с яркой клинической картиной. ВВК вызывает усиление лейкорреи, зуда

вульвы, жгучей боли, боли при мочеиспускании и половом акте, а также серьезно влияет на физическое и психическое благополучие большинства женщин.

На долю ВВК приходится 1/3 всех случаев вульвовагинитов, встречающихся у женщин репродуктивного возраста. Так, 70% женщин репродуктивного возраста сообщают о наличии ВВК в какой-то момент своей жизни, при этом у 8% женщин заболевание приобретает рецидивирующий характер [33–36].

Наиболее распространенным возбудителем, вызывающим заболевание, является *C. albicans* (примерно в 90% случаев), а большинство остальных случаев вызывается *Candida glabrata*. Из-за широкой доступности безрецептурных методов лечения многие пациенты с ВВК не обращаются за медицинской помощью. Результаты многих исследований показывают, что самодиагностика и самолечение в большинстве случаев являются ошибочными.

Одним из основных факторов риска рецидивирования ВВК являются использование антибиотиков широкого спектра действия, а также терапия эстрогенами, повышение уровня эндогенных эстрогенов (беременность, ожирение), сахарный диабет, иммуносупрессия (химиотерапия, после трансплантации органов), ВИЧ-инфекция.

Тем не менее, у ряда пациенток с рецидивирующим ВВК (более четырех эпизодов, подтвержденных микробиологическим исследованием) очевидные факторы риска не выявляются, и причины рецидивирования процесса не ясны. Так, ряд исследователей полагает, что в патогенезе рецидивирующего ВВК (РВВК) играет роль неполноценность иммунной реакции организма на внедрение грибов. Показано, что развитие грибковой инфекции связано со снижением иммунного ответа, что может быть обусловлено ингибирующим влиянием грибов на иммунную систему или генетическими нарушениями, ведущими к формированию неполноценного иммунного ответа.

Осложненное течение ВВК, при котором данное заболевание носит хронический рецидивирующий характер, нередко протекает на фоне сопутствующих патологий: сахарного диабета, патологии щитовидной железы, хронических заболеваний, иммунодефицитных состояний и COVID-19.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

Своевременная диагностика и лечение грибковых инфекций у пациентов, перенесших COVID-19, имеют первостепенное значение для достижения положительного клинического результата. Тактика ведения пациентов с COVID-19 и сопутствующей грибковой инфекцией аналогична ведению пациентов без COVID-19 (*табл.*).

В настоящее время для терапии инвазивного кандидоза используется относительно новая группа полусинтетических противогрибковых препаратов – эхинокандины, механизм действия которых связан с ингибированием 1,3-β-глюкан-синтазы – фермента, который участвует в построении клеточной стенки грибов. Также в терапии применяются флуконазол, вориконазол, позаконазол, альтернативной линией является изавуконазол [37–40].

По данным метаанализа 41 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности противогрибковых препаратов флуконазола, клотримазола, миконазола, итраконазола, кетоконазола, эконазола, бутоконазола, тербинафина и терконазола при лечении ВВК получены следующие результаты: бóльшую эффективность, чем плацебо, у пролеченных пациентов показали флуконазол (отношение шансов (OR) = 6,45, 95%-й доверительный интервал (95% CrI): 4,42–9,41), клотримазол (OR = 2,99, 95% CrI: 1,61–5,55), миконазол (OR = 5,96, 95% CrI: 3,17–11,2), итраконазол (OR = 2,29, 95% CrI: 1,21–4,33), кетоконазол (OR = 2,40, 95% CrI: 1,55–3,71), бутоконазол (OR = 1,18, 95% CrI: 1,06–1,31) и терконазол (OR = 5,60, 95% CrI: 2,78–11,3) [41]. Величина поверхности под кумулятивной кривой ранжирования каждого препарата была следующей: плацебо (0,5%), флуконазол (91,5%), клотримазол (61,8%), миконазол (33,8%), итраконазол (50,5%), кетоконазол (42,8%), эконазол (46,8%), бутоконазол (82,2%), тербинафин (20,9%) и терконазол (65,0%) [41].

В настоящее время для лечения ВВК в клинической практике в основном используются препараты с пирольным кольцом, такие как имидазолы и триазолы. Механизм их действия связан с ингибированием синтеза эргостерина в грибах и таким образом разрушением целостности клеточной мембраны грибов и достижением противогрибкового эффекта [42, 44]. Наиболее распространенными препаратами, представленными имидазолами, являются клотримазол, кетоконазол и миконазол. Триазолы представлены флуконазолом и итраконазолом.

Кетоконазол 400 мг (вагинальные свечи Ливарол) – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия для местного применения. Оказывает фунгицидное и фунгистатическое действия в отношении дерматофитов и дрожжевых и дрожжеподобных грибов (*Candida spp.*). Препарат также активен в отношении стафилококков и стрептококков. Преимуществом интравагинального введения является незначительная системная абсорбция препарата. Показаниями к его применению являются лечение острого и рецидивирующего вагинального кандидоза, профилактика возникновения грибковых вульвовагинитов на фоне лечения антибактериальными и другими препаратами, нарушающими нормоценоз влагалища.

В исследовании оценки специфического фармакологического действия антимикотических препаратов *in vitro* Е.И. Касихиной и др. [44] отмечалось, что зоны ингибиции роста грибков, образующиеся вследствие воздействия кетоконазола, были достоверно больше, чем при воздействии препаратами, содержащими итраконазол, эконазол, натамицин и сертаконазол ($t = 2,3$, $p < 0,05$). В экспериментах с *C. albicans* зоны торможения роста были достоверно больше при воздействии кетоконазолом, чем эконазолом, натамицином, итраконазолом и сертаконазолом. Статистически недостоверным было различие зоны торможения роста дрожжей при воздействии препаратов, содержащих кетоконазол, клотримазол и бутоконазол ($t = 1,9$, $p = 0,1$). Чувствительность к изучаемым антимикотикам для *C. albicans* (в порядке убывания активности препарата)

● ***Таблица.*** Алгоритм ведения при вульвовагинальном кандидозе
● ***Table.*** Algorithm for the management of vulvovaginal candidiasis

МКБ-10 B37 Кандидоз B37.3 Кандидоз вульвы и вагины B37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций B37.9 Кандидоз неуточненный N77.1 Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях N76.0 Острый вагинит N73.3 Подострый и хронический вагинит N51.2 Кандидозный баланит	
Классификация	• неосложненный (острый) ВВК вызывается *C. albicans*, является впервые выявленным или развивающимся спорадически (менее 4 раз в год); • осложненный (рецидивирующий) ВВК вызывается *C. albicans и Candida non-albicans*, является рецидивирующим (развивается 4 и более раза в год)
Жалобы	творожистые выделения, зуд, жжение в области вульвы и влагалища, болезненность во влагалище, диспареуния, дизурия
Клиника	• отек, гиперемия слизистой оболочки, беловатый налет, трещины кожных покровов и слизистых в области вульвы, задней спайки и перианальной области; • при рецидивирующем ВВК: сухость, скудные беловатые выделения из влагалища, атрофия, лихенификация
Диагностика	• микроскопия нативных препаратов или микроскопия мазков, окрашенных по Граму; • культуральное исследование (посев материала на селективную питательную среду Сабуро); • молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и (или) РНК *Candida spp.*
Материал для исследования	Отделяемое влагалища
Лечение ВВК *Показания:* обнаружение *Candida spp.* у женщин с симптомами ВВК	**Неосложненный (острый) ВВК** • *Кетоконазол 400 мг (Ливарол) – вагинальные свечи 1 раз в сутки в течение 7–10 дней*; • Клотримазол – вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 3 дней; • Клотримазол – вагинальная таблетка 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней; • Клотримазол – крем 1% 5 г 1 раз в сутки перед сном в течение 7–14 дней; • Клотримазол – крем 1% 1 раз в сутки перед сном в течение 6 дней; • Натамицин – вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней; • Миконазол – вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней; • Бутоконазол –крем 2% 5 г 1 раз в сутки перед сном однократно; • Итраконазол – вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 10 дней; • Флуконазол – 150 мг однократно; • Итраконазол – 200 мг 1 раз в день в течение 3 дней **Хронический рецидивирующий ВВК (лечение проводится в два этапа)** Первый этап: лечение рецидива ВВК • Флуконазол – 150 мг *per os* 3 дозы с интервалом 72 ч (1-й, 4-й и 7-й дни) • *Кетоконазол 400 мг (Ливарол) – вагинальные свечи 1 раз в сутки в течение 10–14 дней*; Второй этап: профилактика рецидивов (поддерживающая терапия) в течение 6 месяцев: • Натамицин – вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю; • Клотримазол – вагинальная таблетка 500 мг один раз в неделю; • Флуконазол – 150 мг перорально 1 раз в неделю
Обследование и лечение полового партнера	Лечение партнера/партнеров мужского пола в отсутствие симптомов не требуется

представлена в следующей последовательности: кетоконазол, бутоконазол/клотримазол, натамицин, эконазол, сертаконазол, итраконазол. Следует отметить, что для врачей особенно важна оценка эффективности топических препаратов именно по отношению к *C. albicans*, так как этот микроорганизм является основным возбудителем ВВК.

Лечение ВВК требует наличия достаточного количества лекарств, способных проникать в глубокие ткани слизистой, чтобы достичь укоренившихся инфекций *Candida* и снизить вероятность рецидива. Повышение растворимости кетоконазола является первым шагом в разработке эффективной системы его доставки для увеличения доступности на месте действия. Более того, улучшение растворимости и доступности кетоконазола может помочь проникнуть в биопленки *Candida*, если они есть [45].

ВЫВОДЫ

Для практикующих врачей вопрос диагностики и лечения ВВК снова становится крайне актуальной темой в связи с пандемией коронавирусной инфекции. По имеющимся в настоящее время данным, тактика ведения пациентов с COVID-19 и сопутствующей грибковой инфекцией аналогична алгоритму ведения пациентов без COVID-19. Для лечения ВВК используются препараты с пиррольным кольцом: имидазолы и триазолы, механизм действия которых заключается в разрушении целостности клеточной мембраны грибов.

Поступила / Received 02.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2021
Принята в печать / Accepted 24.08.2021

Список литературы

1. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. https://doi.org/10.1038/nm1267.
2. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-Infections among Patients with COVID-19: The Need for Combination Therapy with Non-Anti-SARS-CoV-2 Agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(4):505–512. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013.
3. Pemán J., Ruiz-Gaitán A., García-Vidal C., Salavert M., Ramírez P., Puchades F. et al. Fungal Co-Infection in COVID-19 Patients: Should We Be Concerned? *Rev Iberoam Micol.* 2020;37(2):41–46. https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.07.001.
4. Hallen-Adams H.E., Suhr M.J. Fungi in the Healthy Human Gastrointestinal Tract. *Virulence.* 2017;8(3):352–358. https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1247140.
5. Rolling T., Hohl T.M., Zhai B. Minority Report: the Intestinal Mycobiota in Systemic Infections. *Curr Opin Microbiol.* 2020;56:1–6. https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.05.004.
6. Lortholary O., Renaudat C., Sitbon K., Madec Y., Denoeud-Ndam L., Wolff M. et al. Worrisome Trends in Incidence and Mortality of Candidemia in Intensive Care Units (Paris Area, 2002–2010). *Intensive Care Med.* 2014;40(9):1303–1312. https://doi.org/10.1007/s00134-014-3408-3.
7. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M. et al. Incidence of Co-Infections and Superinfections in Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83–88. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041.
8. Chowdhary A., Tarai B., Singh A., Sharma A. Multidrug-Resistant Candida auris Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(11):2694–2696. https://doi.org/10.3201/eid2611.203504.
9. Salehi M., Ahmadikia K., Mahmoudi S., Kalantari S., Jamalimoghadamsiahkali S., Izadi A. et al. Oropharyngeal candidiasis in Hospitalised COVID-19 Patients from Iran: Species Identification and Antifungal Susceptibility Pattern. *Mycoses.* 2020;63(8):771–778. https://doi.org/10.1111/myc.13137.
10. Antinori S., Bonazzetti C., Gubertini G., Capetti A., Pagani C., Morena V. et al. Tocilizumab for Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 Pneumonia: An Increased Risk for Candidemia? *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102564. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102564.
11. White P.L., Dhillon R., Cordey A., Hughes H., Faggian F., Soni S. et al. A National Strategy to Diagnose COVID-19 Associated Invasive Fungal Disease in the ICU. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa1298. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1298.
12. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
13. Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M., Robichaux C., Kraft C., Jacob J.T. et al. ICU and Ventilator Mortality among Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e799–e804. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457.
14. Arastehfar A., Daneshnia F., Hafez A., Khodavaisy S., Najafzadeh M.J., Charsizadeh A. et al. Antifungal Susceptibility, Genotyping, Resistance Mechanism, and Clinical Profile of Candida tropicalis Blood Isolates. *Med Mycol.* 2020;58(6):766–773. https://doi.org/10.1093/mmy/myz124.
15. Ko J.H., Jung D.S., Lee J.Y., Kim H.A., Ryu S.Y., Jung S.I. et al. Poor prognosis of Candida tropicalis among non-albicans candidemia: a retrospective multicenter cohort study, Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;95(2):195–200. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.05.017.
16. Ventoulis I., Sarmourli T., Amoiridou P., Mantzana P., Exindari M., Gioula G., Vyzantiadis T.A. Bloodstream Infection by *Saccharomyces cerevisiae* in Two COVID-19 Patients after Receiving Supplementation of *Saccharomyces* in the ICU. *J Fungi (Basel).* 2020;6(3):98. https://doi.org/10.3390/jof6030098.
17. Posteraro B., Torelli R., Vella A., Leone P.M., De Angelis G., De Carolis E. et al. Pan-Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infection Complicating COVID-19: A Fatal Case Report. *J Fungi (Basel).* 2020;6(3):163. https://doi.org/10.3390/jof6030163.
18. Al-Hatmi A.M.S., Mohsin J., Al-Huraizi A., Khamis F. COVID-19 associated Invasive Candidiasis. *J Infect.* 2021;82(2):e45–e46. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.005.
19. Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1445–1456. https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399.
20. Schelenz S. Management of Candidiasis in the Intensive Care Unit. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(Suppl 1):i31–i34. https://doi.org/10.1093/jac/dkm430.
21. Pappas P.G., Lionakis M.S., Arendrup M.C., Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J. Invasive Candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18026. https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26.
22. Chow N.A., Gade L., Tsay S.V., Forsberg K., Greenko J.A., Southwick K.L. et al. Barrett Multiple Introductions and Subsequent Transmission of Multidrug-Resistant Candida auris in the USA: A Molecular Epidemiological Survey. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(12):1377–1384. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30597-8.
23. Eyre D.W., Sheppard A.E., Madder H., Moir I., Moroney R., Quan T.P. et al. A Candida auris Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1322–1331. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714373.
24. Chowdhary A., Sharma A. The Lurking Scourge of Multidrug Resistant Candida auris in Times of COVID-19 Pandemic. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:175–176. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.06.003.
25. Tóth R., Nosek J., Mora-Montes H.M., Gabaldon T., Bliss J.M., Nosanchuk J.D. et al. Candida parapsilosis: from Genes to the Bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00111–e00118. https://doi.org/10.1128/CMR.00111-18.
26. Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk E., Auckenthaler R. Candida Colonization and Subsequent Infections in Critically Ill Surgical Patients. *Ann Surg.* 1994;220(6):751–758. https://doi.org/10.1097/00000658-199412000-00008.
27. Azoulay E., Timsit J.F., Tafflet M., de Lassence A., Darmon M., Zahar J.R. et al. Candida Colonization of the Respiratory Tract and Subsequent Pseudomonas Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* 2006;129(1):110–117. https://doi.org/10.1378/chest.129.1.110.
28. Romo J.A., Kumamoto C.A. On Commensalism of *Candida*. *J Fungi (Basel).* 2020;6(1):16. https://doi.org/10.3390/jof6010016.
29. Bertolini M., Ranjan A., Thompson A., Diaz P.I., Sobue T., Maas K., Dongari-Bagtzoglou A. Candida albicans Induces Mucosal Bacterial Dysbiosis That Promotes Invasive Infection. *PLoS Pathog.* 2019;15(4):e1007717. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007717.
30. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jenks J.D., Koehler P., Krause R. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi (Basel).* 2020;6(2):91. https://doi.org/10.3390/jof6020091.
31. Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Aflatoonian M. Oral Manifestations of COVID-19 Disease: A Review Article. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14578. https://doi.org/10.1111/dth.14578.
32. Salehi M., Ahmadikia K., Badali H., Khodavaisy S. Opportunistic Fungal Infections in the Epidemic Area of COVID-19: A Clinical and Diagnostic Perspective from Iran. *Mycopathologia.* 2020;185(4):607–611. https://doi.org/10.1007/s11046-020-00472-7.
33. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and Vaginal Microecology: Fact or Fancy? *BMC Womens Health.* 2019;19(1):25. https://doi.org/10.1186/s12905-019-0723-4.
34. Aguirre-Quiñonero A., Castillo-Sedano I.S., Calvo-Muro F., Canut-Blasco A. Accuracy of the BD MAX™ Vaginal Panel in the Diagnosis of Infectious Vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(5):877–882. https://doi.org/10.1007/s10096-019-03480-8.
35. Ahangari F., Farshbaf-Khalili A., Javadzadeh Y., Adibpour M., Sadeghzadeh Oskouei B. Comparing the Effectiveness of Salvia officinalis, clotrimazole and Their Combination on Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(4):897–907. https://doi.org/10.1111/jog.13918.
36. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörffel Y., Verstraelen H., Tertychnyy A. et al. Vulvovaginal candidiasis: Histologic Lesions Are Primarily Polymicrobial and Invasive and Do Not Contain Biofilms. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):91.e1–91.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.023.
37. Koehler P., Arendrup M.C., Arikan-Akdagli S., Bassetti M., Bretagne S., Klingspor L. et al. ECMM CandiReg-A Ready to Use Platform for Outbreaks and Epidemiological Studies. *Mycoses.* 2019;62(10):920–927. https://doi.org/10.1111/myc.12963.
38. Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T., Garbino J., Kullberg B.J., Lortholary O. et al. ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Non-Neutropenic Adult Patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 7):19–37. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12039.
39. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1–e50. https://doi.org/10.1093/cid/civ933.
40. Хашукоева А.З., Агаева З.А., Агаева М.И. Тактика снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза у женщин со сниженным иммунитетом. *Акушерство и гинекология.* 2018;(12):88–92. https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.88-92.
41. Qin F., Wang Q., Zhang C., Fang C., Zhang L., Chen H. et al. Efficacy of Antifungal Drugs in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1893–1901. https://doi.org/10.2147/IDR.S175588.
42. Lalla R.V., Dongari-Bagtzoglou A. Antifungal Medications or Disinfectants for Denture Stomatitis. *Evid Based Dent.* 2014;15(2):61–62. https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401032.
43. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Чурганова А.А., Богачева Н.А. Усовершенствованные подходы в лечении осложненного бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2018;(12):142–148. https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.142-148.

44. Касихина Е.И., Заславская М.И., Мухина И.В Сравнительный анализ фунгицидного действия интравагинальных антимикотиков на грибы рода *Candida in vitro*. *Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии*. 2012;11(2);11–16. Режим доступа: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2012/tom-11-nomer-2/9378.

45. Abd Ellah N.H., Abdel-Aleem J.A., Abdo M.N., Abou-Ghadir O.F., Zahran K.M., Hetta H.F. Efficacy of Ketoconazole Gel-Flakes in Treatment of Vaginal Candidiasis: Formulation, *in vitro* and Clinical Evaluation. *Int J Pharm*. 2019;567:118472. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118472.

References

1. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875–879. https://doi.org/10.1038/nm1267.
2. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-Infections among Patients with COVID-19: The Need for Combination Therapy with Non-Anti-SARS-CoV-2 Agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(4):505–512. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013.
3. Pemán J., Ruiz-Gaitán A., García-Vidal C., Salavert M., Ramírez P., Puchades F. et al. Fungal Co-Infection in COVID-19 Patients: Should We Be Concerned? *Rev Iberoam Micol*. 2020;37(2):41–46. https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.07.001.
4. Hallen-Adams H.E., Suhr M.J. Fungi in the Healthy Human Gastrointestinal Tract. *Virulence*. 2017;8(3):352–358. https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1247140.
5. Rolling T., Hohl T.M., Zhai B. Minority Report: the Intestinal Mycobiota in Systemic Infections. *Curr Opin Microbiol*. 2020;56:1–6. https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.05.004.
6. Lortholary O., Renaudat C., Sitbon K., Madec Y., Denoeud-Ndam L., Wolff M. et al. Worrisome Trends in Incidence and Mortality of Candidemia in Intensive Care Units (Paris Area, 2002–2010). *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1303–1312. https://doi.org/10.1007/s00134-014-3408-3.
7. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M. et al. Incidence of Co-Infections and Superinfections in Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83–88. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041.
8. Chowdhary A., Tarai B., Singh A., Sharma A. Multidrug-Resistant Candida auris Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2694–2696. https://doi.org/10.3201/eid2611.203504.
9. Salehi M., Ahmadikia K., Mahmoudi S., Kalantari S., Jamalimoghadamsiahkali S., Izadi A. et al. Oropharyngeal candidiasis in Hospitalised COVID-19 Patients from Iran: Species Identification and Antifungal Susceptibility Pattern. *Mycoses*. 2020;63(8):771–778. https://doi.org/10.1111/myc.13137.
10. Antinori S., Bonazzetti C., Gubertini G., Capetti A., Pagani C., Morena V. et al. Tocilizumab for Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 Pneumonia: An Increased Risk for Candidemia? *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102564. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102564.
11. White P.L., Dhillon R., Cordey A., Hughes H., Faggian F., Soni S. et al. A National Strategy to Diagnose COVID-19 Associated Invasive Fungal Disease in the ICU. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1298. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1298.
12. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
13. Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M., Robichaux C., Kraft C., Jacob J.T. et al. ICU and Ventilator Mortality among Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):e799–e804. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457.
14. Arastehfar A., Daneshnia F., Hafez A., Khodavaisy S., Najafzadeh M.J., Charsizadeh A. et al. Antifungal Susceptibility, Genotyping, Resistance Mechanism, and Clinical Profile of Candida tropicalis Blood Isolates. *Med Mycol*. 2020;58(6):766–773. https://doi.org/10.1093/mmy/myz124.
15. Ko J.H., Jung D.S., Lee J.Y., Kim H.A., Ryu S.Y., Jung S.I. et al. Poor prognosis of Candida tropicalis among non-albicans candidemia: a retrospective multicenter cohort study, Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;95(2):195–200. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.05.017.
16. Ventoulis I., Sarmourli T., Amoiridou P., Mantzana P., Exindari M., Gioula G., Vyzantiadis T.A. Bloodstream Infection by *Saccharomyces cerevisiae* in Two COVID-19 Patients after Receiving Supplementation of *Saccharomyces* in the ICU. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(3):98. https://doi.org/10.3390/jof6030098.
17. Posteraro B., Torelli R., Vella A., Leone P.M., De Angelis G., De Carolis E. et al. Pan-Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infection Complicating COVID-19: A Fatal Case Report. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(3):163. https://doi.org/10.3390/jof6030163.
18. Al-Hatmi A.M.S., Mohsin J., Al-Huraizi A., Khamis F. COVID-19 associated Invasive Candidiasis. *J Infect*. 2021;82(2):e45–e46. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.005.
19. Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445–1456. https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399.
20. Schelenz S. Management of Candidiasis in the Intensive Care Unit. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(Suppl 1):i31–i34. https://doi.org/10.1093/jac/dkm430.
21. Pappas P.G., Lionakis M.S., Arendrup M.C., Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J. Invasive Candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18026. https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26.
22. Chow N.A., Gade L., Tsay S.V., Forsberg K., Greenko J.A., Southwick K.L. et al. Barrett Multiple Introductions and Subsequent Transmission of Multidrug-Resistant Candida auris in the USA: A Molecular Epidemiological Survey. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):1377–1384. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30597-8.
23. Eyre D.W., Sheppard A.E., Madder H., Moir I., Moroney R., Quan T.P. et al. A Candida auris Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1322–1331. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714373.
24. Chowdhary A., Sharma A. The Lurking Scourge of Multidrug Resistant Candida auris in Times of COVID-19 Pandemic. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:175–176. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.06.003.
25. Tóth R., Nosek J., Mora-Montes H.M., Gabaldon T., Bliss J.M., Nosanchuk J.D. et al. Candida parapsilosis: from Genes to the Bedside. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00111–e00118. https://doi.org/10.1128/CMR.00111-18.
26. Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk E., Auckenthaler R. Candida Colonization and Subsequent Infections in Critically Ill Surgical Patients. *Ann Surg*. 1994;220(6):751–758. https://doi.org/10.1097/00000658-199412000-00008.
27. Azoulay E., Timsit J.F., Tafflet M., de Lassence A., Darmon M., Zahar J.R. et al. Candida Colonization of the Respiratory Tract and Subsequent Pseudomonas Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2006;129(1):110–117. https://doi.org/10.1378/chest.129.1.110.
28. Romo J.A., Kumamoto C.A. On Commensalism of *Candida*. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):16. https://doi.org/10.3390/jof6010016.
29. Bertolini M., Ranjan A., Thompson A., Diaz P.I., Sobue T., Maas K., Dongari-Bagtzoglou A. Candida albicans Induces Mucosal Bacterial Dysbiosis That Promotes Invasive Infection. *PLoS Pathog*. 2019;15(4):e1007717. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007717.
30. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jenks J.D., Koehler P., Krause R. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(2):91. https://doi.org/10.3390/jof6020091.
31. Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Aflatoonian M. Oral Manifestations of COVID-19 Disease: A Review Article. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14578. https://doi.org/10.1111/dth.14578.
32. Salehi M., Ahmadikia K., Badali H., Khodavaisy S. Opportunistic Fungal Infections in the Epidemic Area of COVID-19: A Clinical and Diagnostic Perspective from Iran. *Mycopathologia*. 2020;185(4):607–611. https://doi.org/10.1007/s11046-020-00472-7.
33. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and Vaginal Microecology: Fact or Fancy? *BMC Womens Health*. 2019;19(1):25. https://doi.org/10.1186/s12905-019-0723-4.
34. Aguirre-Quiñonero A., Castillo-Sedano I.S., Calvo-Muro F., Canut-Blasco A. Accuracy of the BD MAX™ Vaginal Panel in the Diagnosis of Infectious Vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(5):877–882. https://doi.org/10.1007/s10096-019-03480-8.
35. Ahangari F., Farshbaf-Khalili A., Javadzadeh Y., Adibpour M., Sadeghzadeh Oskouei B. Comparing the Effectiveness of Salvia officinalis, clotrimazole and Their Combination on Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(4):897–907. https://doi.org/10.1111/jog.13918.
36. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörffel Y., Verstraelen H., Tertychnyy A. et al. Vulvovaginal candidiasis: Histologic Lesions Are Primarily Polymicrobial and Invasive and Do Not Contain Biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.023.
37. Koehler P., Arendrup M.C., Arikan-Akdagli S., Bassetti M., Bretagne S., Klingspor L. et al. ECMM CandiReg-A Ready to Use Platform for Outbreaks and Epidemiological Studies. *Mycoses*. 2019;62(10):920–927. https://doi.org/10.1111/myc.12963.
38. Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T., Garbino J., Kullberg B.J., Lortholary O. et al. ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Non-Neutropenic Adult Patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(Suppl 7):19–37. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12039.
39. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1–e50. https://doi.org/10.1093/cid/civ933.

40. Khashukoeva A.Z., Agaeva Z.A., Agaeva M.I. Tactics for Reducing the Frequency of Relapses of Vaginal Candidiasis in Women with Reduced Immunity. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(12):88–92. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.88-92.
41. Qin F., Wang Q., Zhang C., Fang C., Zhang L., Chen H. et al. Efficacy of Antifungal Drugs in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1893–1901. https://doi.org/10.2147/IDR.S175588.
42. Lalla R.V., Dongari-Bagtzoglou A. Antifungal Medications or Disinfectants for Denture Stomatitis. *Evid Based Dent.* 2014;15(2):61–62. https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401032.
43. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Churganova A.A., Bogacheva N.A. Improved Approaches in the Treatment of Complicated Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(12):142–148. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.142-148.
44. Kasikhina EI, Zaslavskaya MI, Mukhina IV Comparative Analysis of the Fungicidal Action of Intravaginal Antimycotics on Fungi of the Genus *Candida in vitro. Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2012;11(2);11–16. (In Russ.) Available at: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2012/tom-11-nomer-2/9378.
45. Abd Ellah N.H., Abdel-Aleem J.A., Abdo M.N., Abou-Ghadir O.F., Zahran K.M., Hetta H.F. Efficacy of Ketoconazole Gel-Flakes in Treatment of Vaginal Candidiasis: Formulation, *in vitro* and Clinical Evaluation. *Int J Pharm.* 2019;567:118472. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118472.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Назарова Н.М.**
Написание текста – **Назарова Н.М., Гусаков К.И.**
Обзор литературы – **Павлович С.В., Назарова Н.М., Гусаков К.И.**
Перевод на английский язык – **Павлович С.В., Назарова Н.М.**
Редактирование – **Назарова Н.М., Довлетханова Э.Р.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Niso M. Nazarova**
Text development – **Niso M. Nazarova, Kirill I. Gusakov**
Literature review – **Stanislav V. Pavlovich, Niso M. Nazarova, Kirill I. Gusakov**
Translation into English – **Stanislav V. Pavlovich, Niso M. Nazarova**
Editing – **Niso M. Nazarova, Elmira R. Dovletkhanova**

Информация об авторах:

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; grab2@yandex.ru
Гусаков Кирилл Ильич, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; kigusakov@gmail.com
Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; st.pavlovich@mail.ru
Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; eldoc@mail.ru

Information about the authors:

Niso M. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Research Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; grab2@yandex.ru
Kirill I. Gusakov, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Research and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; kigusakov@gmail.com
Stanislav V. Pavlovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; st.pavlovich@mail.ru
Elmira R. Dovletkhanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Research and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; eldoc@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-186-196

Обзорная статья / Review article

Инфекции

Применение комбинированной гормональной контрацепции в условиях пандемии COVID-19

А.Т. Уруймагова, https://orcid.org/0000-0001-5650-3377, ada.uruimagova@yandex.ru
В.Н. Прилепская, https://orcid.org/0000-0003-3993-7629, VPrilepskaya@mail.ru
Е.А. Межевитинова✉**,** https://orcid.org/0000-0003-2977-9065, mejevitinova@mail.ru
М.Т. Погосян, mariam-pogosyan@yandex.ru
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме
Тяжелые проявления острого респираторного синдрома SARS-CoV-2 были объявлены причиной глобальной пандемии в начале 2020 г. Пациенты с COVID-19 подвержены высокому риску тромботических окклюзий артерий и вен. Существует множество механизмов, объясняющих высокий риск тромбоза при COVID-19, условно они делятся на две основные категории: механизмы, в которых принимает участие ренин-ангиотензин-альдостероновая система, и механизмы, затрагивающие регуляцию иммунного ответа. Предполагается, что неосложненное течение заболевания характеризуется эндотелиальной дисфункцией, но в случае прогрессирования процесса с выраженным иммунным ответом возможно вовлечение и плазменных факторов свертывания крови, что существенно повышает риски тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Применение комбинированной гормональной контрацепции (КГК) в сложившихся условиях вызывает ряд опасений. По мнению некоторых исследователей, нарушения системы гемостаза, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, могут усугубиться на фоне приема КГК и повысить риск возникновения тромбоэмболических осложнений, что особенно актуально при тяжелом течении заболевания с длительной иммобилизацией. Однако при применении КГК повышение тромботических рисков объясняется в первую очередь изменениями в плазменном компоненте системы гемостаза. На первый взгляд, рекомендации при подтвержденном COVID-19 прекратить гормональную терапию представляются логичными, но они основаны только на прокоагулянтной активности эстрогенов, а не на реальных доказательствах. У пациентов с COVID-19 повышение коагуляции связано с массивным повреждением эндотелия сосудов (так называемый внешний путь свертывания) и иммунным ответом, а не с первичным повышением уровня факторов коагуляции как таковых. При этом прекращение приема эстрогенов лишает пациентку их важного протективного эффекта. Таким образом, появилась необходимость разработки клинических рекомендаций по тактике ведения женщин, использующих контрацепцию в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, комбинированная гормональная контрацепция, комбинированная оральная контрацепция, венозные тромбозы, система гемостаза, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, половые стероиды

Для цитирования: Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Погосян М.Т. Применение комбинированной гормональной контрацепции в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(13):186–196. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-186-196.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of combined hormonal contraception in the context of the COVID-19 pandemic

Ada T. Uruymagova, https://orcid.org/0000-0001-5650-3377, ada.uruimagova@yandex.ru
Vera N. Prilepskaya, https://orcid.org/0000-0003-3993-7629, VPrilepskaya@mail.ru
Elena A. Mezhevitinova✉**,** https://orcid.org/0000-0003-2977-9065, mejevitinova@mail.ru
Mariam T. Poghosyan, mariam-pogosyan@yandex.ru
Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) was declared the cause of a global pandemic in early 2020. Patients with COVID-19 are at high risk for thrombotic occlusions of the arteries and veins. There are many ways that explain the high risk of thrombosis in COVID-19, they are conditionally divided into two main categories: mechanisms in which the renin-angiotensin-aldosterone system is involved and mechanisms that affect the regulation of the immune response. It is assumed that the uncomplicated course of the disease is characterized by endothelial dysfunction, but if the process progresses with a pronounced immune response, plasma coagulation factors may also be involved, which significantly increases the risks of thromboembolic complications. The use of combined hormonal contraception (CHC) in the current conditions raises a number of concerns. According to some researchers, disorders of the hemostasis system observed in patients with COVID-19 may worsen while taking CHC and increase the risk of thromboembolic complications, which is especially important in severe disease with prolonged immobilization. However, with

© Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Погосян М.Т., 2021

the use of CHC, the increase in thrombotic risks is explained primarily by changes in the plasma component of the hemostasis system. At first glance, the recommendations to stop hormone therapy with confirmed COVID-19 seem logical, but they are based only on the procoagulant activity of estrogens, and not on real evidence. In patients with COVID-19, the increase in coagulation is associated with massive damage to the vascular endothelium (the so-called «external» coagulation pathway) and the immune response, and not with a primary increase in the level of coagulation factors per se. At the same time, stopping the intake of estrogens deprives the patient of their important protective effect. Thus, it became necessary to develop clinical guidelines for the management of women using contraception in the context of the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, combined hormonal contraception, combined oral contraception, venous thrombosis, hemostasis system, contraception and COVID-19, renin-angiotensin-aldosterone system, sex steroids

For citation: Uruymagova A.T., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Poghosyan M.T. The use of combined hormonal contraception in the context of the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):186–196 (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-186-196.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2) был объявлен причиной глобальной пандемии в начале 2020 г. Судя по названию вируса, COVID-19 – это в первую очередь респираторное заболевание, которое в тяжелых случаях приводит к пневмонии или острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Однако вскоре было отмечено, что при COVID-19 пациенты подвержены не только респираторным нарушениям, но и состояниям, связанным с дисбалансом системы гемостаза, проявляющимся венозными и артериальными тромбоэмболическими осложнениями, которые в тяжелых случаях приводят к полиорганной недостаточности и летальному исходу [1–3]. При этом существуют данные, свидетельствующие о преобладании частоты венозных тромбозов над артериальными [3].

Хотя введенные карантинные меры во время пандемии во многих странах мира способствовали снижению случайных половых связей, они повысили сексуальную активность пар, проживающих вместе, а значит и риски возникновения нежеланной беременности, что, безусловно, требует применения наиболее эффективных методов контрацепции. Известно, что инфекционные вспышки приводят к разрушению программ планирования семьи; так, применение методов контрацепции сократилось на 65% в Либерии и на 23% в Сьерра-Леоне на пике эпидемии Эбола в Западной Африке [4]. Было подсчитано, что сокращение использования методов контрацепции на 10% может привести к 15 401 000 дополнительных незапланированных беременностей в 132 странах с низким и средним уровнями дохода [5]. Также существуют данные о тератогенном воздействии на плод таких применяемых при COVID-19 препаратов, как гидроксихлорохин, рибавирин, фавипиравир, что подчеркивает актуальность данной проблемы и требует использования наиболее эффективных методов контрацепции [6, 7]. С другой стороны, известно, что применение антибактериальных препаратов снижает эффективность гормональной контрацепции и требует тщательного консультирования по использованию дополнительных методов с целью предотвращения возникновения нежеланной беременности [8].

Известно, что гормональная контрацепция является эффективным методом планирования беременности и обладает лечебным действием при ряде гинекологических заболеваний. Однако применение комбинированной гормональной контрацепции (КГК) в условиях пандемии вызывает ряд опасений. По мнению некоторых исследователей, нарушения системы гемостаза, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, могут усугубиться на фоне приема КГК и повысить риск возникновения тромбоэмболических осложнений (ТЭО), что особенно актуально при тяжелом течении заболевания с длительной иммобилизацией.

COVID-19 И ТРОМБОЗЫ

В настоящее время ситуация, связанная с пандемией COVID-19, пока не изменила показаний и противопоказаний к применению различных методов гормональной контрацепции. Однако существование множества патогенетических путей тромбообразования как при COVID-19, так и при применении КГК привело к необходимости тщательного изучения данного вопроса.

Как впервые указал Р. Вирхов в середине XIX в., причины тромбоза можно условно разделить на три группы: 1) факторы, затрагивающие эндотелий сосудов (воспаление, атеросклероз); 2) факторы, оказывающие влияние на состав крови и приводящие к гиперкоагуляции; 3) факторы, замедляющие кровоток [9]. В реализации венозных тромбозов первостепенную роль отводят замедлению кровотока и гиперкоагуляции, в то время как для возникновения артериального тромбоза большее значение имеет формирование атеросклеротических изменений в стенке сосуда [9].

Существует множество путей, объясняющих высокий риск тромбоза при COVID-19, условно они делятся на две основные категории: механизмы, в которых принимает участие ренин-ангиотензин-альдостероновая система, и механизмы, затрагивающие регуляцию иммунного ответа [10]. Предполагается, что неосложненное течение заболевания характеризуется эндотелиальной дисфункцией, но в случае прогрессирования процесса с выра-

женным иммунным ответом возможно вовлечение и плазменных факторов свертывания крови, что существенно повышает риски возникновения ТЭО. Напротив, при применении КГК повышение тромботических рисков объясняется в первую очередь изменениями в плазменном компоненте системы гемостаза [11].

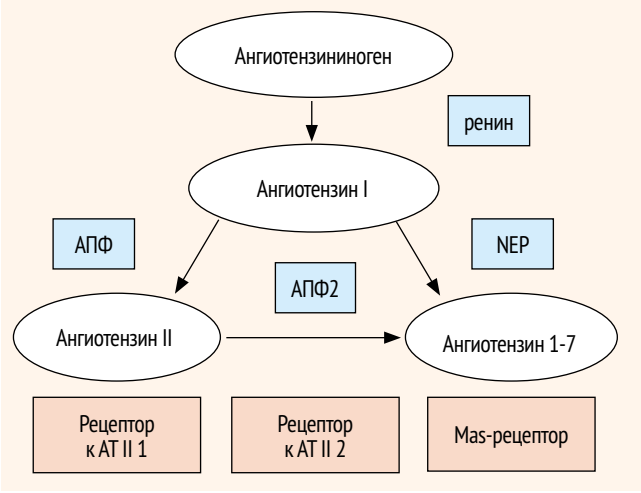
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ SARS-COV-2 И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ, РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2

Как известно, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) регулирует артериальное давление в организме человека, активация которой происходит при понижении объема жидкости в почечных канальцах и выработке юкстагломерулярными клетками фермента ренина. В результате действия ренина происходит трансформация ангиотензиногена в ангиотензин I (ангиотензин 1–10), который затем превращается с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в вазоактивный ангиотензин II (ангиотензин 1–8). В свою очередь, ангиотензин II благодаря ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2) преобразуется в ангиотензин 1–7 (*рис. 1*).

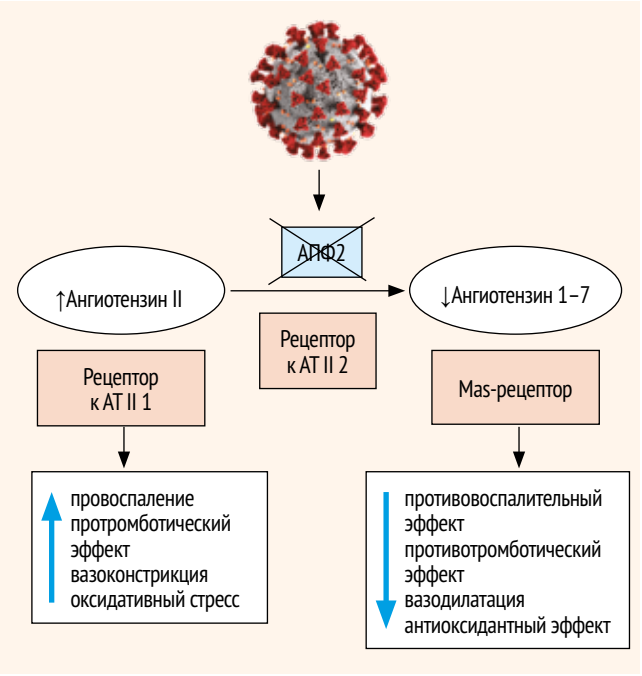
Было выявлено, что вирионы SARS-CoV-2 используют АПФ2 в качестве рецептора клетки-хозяина для проникновения, блокируя его и приводя к накоплению ангиотензина II, проявляющего провоспалительный и сосудосуживающий потенциал и дефициту ангиотензина 1–7 с его противовоспалительным, сосудорасширяющим, противотромботическим эффектами [12, 13] (*рис. 2*).

В условиях повышения активности ангиотензин II проявляет себя как мощный медиатор окислительного стресса за счет образования реактивных форм кислорода [12]. Ситуация усугубляется в результате дефицита ангиотензина 1–7, который в норме может выступать в качестве антиоксиданта благодаря высвобождению оксида азота эндотелиальными клетками [13]. Накопление

● ***Рисунок 1.*** Регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
● ***Figure 1.*** Regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system



● ***Рисунок 2.*** Взаимодействие SARS-CoV-2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
● ***Figure 2.*** Interaction between SARS-CoV-2 and the renin-angiotensin-aldosterone system



активных форм кислорода и дефицит оксида азота могут способствовать повреждению эндотелия, что, вероятно, играет ключевую роль в запуске протромботического пути при COVID-19. Повреждение эндотелия при COVID-19 может осуществляться не только посредством окислительного стресса, но и в результате повышенной экспрессии липооксигеназы-1 (ЛОГ-1), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и фактора роста эндотелия сосудов [14].

При изучении влияния COVID-19 на факторы свертывания крови было отмечено, что немаловажную роль в этом вопросе играет прокоагулянтный фактор фон Виллебранда (vWF) [10]. Уровень и активность данного фактора могут быть связаны и с тяжестью течения COVID-19 [15]. Поврежденный эндотелий приводит к высвобождению этого фактора из эндотелиальных клеток, в результате чего образуется и активируется тромбин [26, 27]. Высвобождаясь, vWF выступает как молекулярный клей, который склеивает тромбоциты, активируя их агрегацию и запуская каскад тромботических изменений. Известно, что уровень и активность фактора фон Виллебранда в крови могут быть разными. Ряд популяционных исследований косвенно свидетельствует, что развитие тяжелой формы инфекции COVID-19 может быть связано с повышенным уровнем или активностью vWF. Во-первых, предварительные данные указывают, что риск развития COVID-19 несколько ниже у людей с группой крови 0 (I) (данная группа крови характеризуется сниженным уровнем vWF) [18, 19]. Во-вторых, стоит отметить, что уровень vWF зависит от возраста: он несколько ниже у детей по сравнению со взрослыми и возрастает у пожилых людей [20, 21]. Это может объяснить, почему риски развития осложнений при COVID-19 выше для пожилых людей, в то время

как дети меньше страдают от этого заболевания. В-третьих, уровень vWF разный у представителей разных полов и также зависит от расовой принадлежности. В частности, он выше у мужчин по сравнению с женщинами и выше у афроамериканцев по сравнению с белыми американцами [19, 22]. Эти факты хорошо коррелируют с факторами риска развития серьезных осложнений и смертности от COVID-19, такими как пол (осложнения чаще развиваются у мужчин по сравнению с женщинами), возраст (пожилые люди имеют больший риск осложнений по сравнению с молодыми) и раса (осложнения чаще возникают у афроамериканцев по сравнению с представителями европеоидной расы) [15].

НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ФОНЕ COVID-19

Механизмы иммунного ответа при инфицировании SARS-CoV-2 в настоящее время активно изучаются, при этом затрагивается как врожденный, так и приобретенный иммунитет [23]. В результате проникновения вируса в клетку человека запускается система врожденного иммунитета. Активная репликация и высвобождение вируса заставляют клетку-хозяина подвергаться некротической гибели и высвобождать связанные с повреждением молекулярные структуры, включая АТФ, нуклеиновые кислоты и олигомеры ASC (Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing a CARD). Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиоцитами и альвеолярными макрофагами и вызывают генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1α (MIP1α), MIP1β и MCP1). Эти белки привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению (с присоединением IFNγ, продуцируемого Т-клетками) и создавая провоспалительную петлю обратной связи. При дефектном иммунном ответе это может привести к дальнейшему накоплению иммунных клеток в легких, что вызовет избыточный синтез провоспалительных цитокинов, что в конечном счете приведет к повреждению структуры легких. В результате цитокиновый шторм достигает и других органов, что приводит к полиорганному повреждению. Кроме того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-клетками, могут усиливать инфекцию SARS-CoV-2 через антитело-зависимое усиление (АЗУ), что дополнительно усугубляет повреждение органов. В ином случае – при здоровом иммунном ответе – начальное воспаление привлекает вирус-специфические Т-клетки к очагу инфекции, где они могут уничтожить инфицированные клетки до распространения вируса. Нейтрализующие антитела у этих людей могут блокировать вирусную инфекцию, а альвеолярные макрофаги распознают нейтрализованные вирусы и апоптотические клетки и уничтожают их путем фагоцитоза. В целом эти процессы ведут к очистке от вируса и минимальному повреждению легких, что приводит к выздоровлению.

Таким образом, в случае дефектного иммунного ответа и усиленной продукции провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β, IL-8, TNF-α, а также хемокинов G-CSF, IP10, MCP1 наблюдается развитие чрезмерной воспалительной реакции, характеризующейся синдромом высвобождения цитокинов, или цитокиновым штормом [24]. Это приводит к чрезмерному оксидативному стрессу, изменению функций иммунной системы и нарушению коагуляции, в результате чего развиваются синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганная недостаточность [25]. При этом C. Zhang et al. показали, что основным цитокином, участвующим в развитии цитокинового шторма, у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением является IL-6 [26].

Изменения затрагивают также и систему комплемента, которая является неотъемлемой частью врожденной иммунной системы и способна активировать каскад коагуляции [10]. Имеются данные о протромботическом потенциале фактора комплемента C3, C5, мембраноатакующего комплекса (МАК) [27, 28]. Фактор комплемента C5 способен индуцировать активность тканевого фактора, который запускает внутренний путь коагуляции [29].

Нейтрофилы также играют важную роль во врожденном иммунном ответе. Одна из обнаруженных и еще не полностью изученных их функций – высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) в ответ на внедрение инфекционного агента в организм [30]. В результате происходит разрушение ядерной оболочки, мембран гранул и митохондрий нейтрофилов с формированием хаотичной массы, состоящей из белковых сетей [31]. NETs обладают ярко выраженными иммуногенными, тромбогенными и токсическими свойствами. Известно, что NETs обладают протромботическим потенциалом за счет содержания различных протромботических факторов, таких как тканевой фактор, фактор XII, vWF, фибриноген [32]. Накоплены данные о положительной корреляции высоких уровней NETs в плазме крови и тяжелого течения COVID-19 [10]. Некоторыми авторами высказываются предположения об основном вкладе NETs в патогенезе формирования тромба [10], однако необходимы исследования по изучению влияния ингибирования NETs на улучшение исходов COVID-19.

Таким образом, выраженный иммунный ответ с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов, активацией системы комплемента, высвобождением NETs способен повышать плазменные факторы коагуляции и может характеризовать неблагоприятный сценарий течения заболевания с развитием осложнений, в частности ТЭО.

Анализ ранних эпидемиологических исследований продемонстрировал, что показатели заболеваемости и тяжесть протекающей инфекции зависят от возраста и пола пациентов. Так, заболеваемость новой коронавирусной инфекцией более распространена среди женщин, чем среди мужчин, особенно в репродуктивном возрасте, при этом тяжесть осложнений, наблюдаемая при коронавирусной инфекции, наоборот, выше у пациентов старше 60 лет, особенно у мужчин [33–35]. При изучении данных возрастных и половых различий было выявлено, что немаловажную роль в этом вопросе играют половые стероиды.

ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА

Известно, что ген АПФ2 и ген рецептора к ангиотензину II 2 типа (АТ II 2) расположены на Х-хромосоме [36]. В классической генетике хорошо известен так называемый эффект дозы гена, заключающийся в том, что увеличение в геноме количества копий определенного гена вызывает пропорциональное повышение уровня его белкового продукта. Это может быть причиной более высоких уровней экспрессии белков АПФ2 и АТII 2 у женщин и объяснять различия в распространенности заболевания [36, 37].

Как упоминалось выше, вирионы SARS-CoV-2 используют АПФ2 в качестве рецептора и трансмембранную протеазу серин 2 (TMPRSS2) в качестве корецептора для проникновения в клетки-хозяина, блокируя их. В результате накапливается ангиотензин II и проявляются сосудосуживающий, провоспалительный, протромботический эффекты (*рис. 2*). При изучении действия эстрогенов на РААС было обнаружено его неоднозначное контррегуляторное влияние. Оно проявляется, с одной стороны, увеличением выработки ангиотензиногена в печени, а с другой – подавлением активности ренина, АПФ, рецептора к ангиотензину II 1-го типа (АТII 1) и снижением продукции альдостерона. В результате повышается активность пути АПФ2-ангиотензин1-7-MasR, что обеспечивает противотромботический, сосудорасширяющий, противовоспалительный эффекты на данном уровне [38]. Таким образом, эстрогены оказывают стимулирующее влияние на активность АПФ2 в клетках эндотелия; достаточная эстрогенная насыщенность может обеспечить более легкое течение COVID-19 (например, у молодых женщин) [39]. Андрогены, напротив, оказывают противоположное эстрогену действие: они повышают активность ренина и АПФ и, наоборот, снижают активность пути АПФ2-ангиотензин1-7-MasR [40]. Также существуют данные об активирующем действии тестостерона на TMPRSS2, в связи с чем тестостерон потенциально может способствовать связыванию и распространению клеток SARS-CoV-2 [41].

В то время как эстрогены, воздействуя на РААС, снижают уровень альдостерона, естественный прогестерон усиливает это действие, связываясь с альдостероновыми рецепторами и проявляя антиминералокортикоидный эффект. Однако синтетические гестагены, входящие в состав комбинированной гормональной контрацепции (КГК) не обладают этой способностью. Дроспиренон – первый прогестаген, входящий в состав КГК, обладающий антиминералокортикоидной активностью, что обеспечивает его умеренный диуретический эффект, при этом он не вызывает изменений электролитного баланса при назначении его в комбинации с этинилэстрадиолом (ЭЭ) [11]. Дросперинон представляет собой гестаген, способный благодаря своей антиминералокортикоидной активности контролировать уровень повышения ангиотензиногена. Кроме того, антиминералокортикоидная активность дроспиренона позволяет нивелировать симптомы эстрогенов, связанные с задержкой натрия, такие как прибавка веса, отеки и масталгия. Мидиана – монофазный комбинированный оральный контрацептив (КОК), содержащий 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, что позволяет использовать его при предменструальном синдроме (ПМС), симптомы которого можно наблюдать более чем у 50% женщин репродуктивного возраста. Димиа – контрацептив, который содержит дроспиренон 3 мг и микродозу ЭЭ (20 мкг), что вкупе с благоприятным режимом приема «24 + 4» позволяет говорить об оптимальности указанного препарата в качестве планового контрацептива молодым женщинам.

Следовательно, различия в распространенности и тяжести заболевания COVID-19 среди разных возрастных групп и полов могут быть объяснены снижением экспрессии АПФ2 у возрастных пациентов, эффектом дозы гена, разной эстрогенной и тестостероновой насыщенностью у мужчин и женщин, снижением уровня эстрадиола у женщин в постменопаузе [33].

ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ НА СОСУДИСТУЮ СТЕНКУ

Известно, что сосудистая стенка представляет собой метаболически активный орган, в котором имеются рецепторы к эстрогенам и гестагенам, что говорит о способности регуляции функции сосудов половыми гормонами.

Эндотелий, являясь внутренней выстилкой сосудов, участвует в регуляции тонуса сосудов, роста сосудов, при процессах адгезии лейкоцитов и в балансе профибринолитической и протромбогенной активности. Эндотелий, синтезируя сосудорасширяющие (оксид азота NO, простациклин) и сосудосуживающие (эндотелин) факторы, моделирует сократительную активность гладкомышечных клеток. Среди сосудорасширяющих соединений эндотелия основное место занимает оксид азота (NO), постоянно образующийся из L-аргинина (условно незаменимая аминокислота, т. е. она должна постоянно поступать в организм с пищей) под влиянием фермента NO-синтетазы. Оксид азота – это медиатор, регулирующий тонус сосудов артериального русла, от которого зависит артериальное давление. При недостатке аргинина и недостаточной активности NO-синтаз артериальное давление возрастает. Оксид азота подавляет вазоконстрикторное действие ангиотензина II. Периферическое действие эстрогенов является мощным стимулом для высвобождения сосудорасширяющих факторов (NO, простациклин, гиперполяризующие факторы эндотелия) с одновременным подавлением вазоконстрикторных факторов, таких как эндотелин [42].

Данные о действии прогестерона на сосудистую стенку противоречивы [42]. Подобно эстрогену, прогестерон оказывает антиатерогенное действие, снижая холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и повышая холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также оказывает NO-индуцирующее действие [42]. Однако существуют данные и о снижении антиоксидантного эффекта эстрогена и усилении активности НАДФН-оксидазы с продукцией активных форм кислорода на фоне воздействия прогестерона [42].

Таким образом, воздействие КГК на сосуды может быть как эстроген-, так и гестагензависимым. Действие эстрогенов приводит к расширению артериальных и венозных сосудов, гестагены оказывают сосудосуживающий эффект на артерии, на вены же действуют только в присутствии эстрогенов, увеличивая эластичность венозной стенки, чем могут повысить риск ТЭО [11]. Данные эффекты усугубляются при наличии факторов сердечно-сосудистого риска (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение, возраст, избыточный вес и др.).

ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ

Как известно, система гемостаза состоит из двух взаимно уравновешивающих друг друга компонентов – свертывающая система, состоящая из коагулянтов и антикоагулянтов и способствующая образованию тромбина и фибрина, и фибринолитическая система, которая предотвращает избыточное тромбообразование, рост и распространение тромба по сосудистой системе [11]. Свертывающая система крови в основном функционирует по пути активации перехода протромбина в тромбин с одновременным превращением фибриногена в фибрин. Активаторами подобного превращения служат проэнзимы протромбин и прекалликреин, факторы свертывания X, IX, VII, XI, XII, а также кофакторы, регулирующие ферментную специфичность (факторы V, VII, тканевой фактор). В противовес этим изменениям одновременно включаются два ингибирующих свертывание фактора – ингибитор тромбина антитромбин III и активаторы плазминогена белки C и S. Нарушение этого механизма на каком-либо этапе ведет к развитию про- или коагуляционного патологического состояния [11].

При изучении механизмов, лежащих в основе тромбообразовния при приеме КГК, ученые выяснили, что в плазме крови изменяется концентрация практически всех белков, принимающих участие в процессах коагуляции и фибринолиза [43]. В эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано, что при приеме КГК повышаются уровни фибриногена, протромбина, факторов свертывания VII, VIII, vWF и X и снижается концентрация фактора V, антитромбина III, белка S, ИТФ в плазме крови [44, 45]. Кроме того, повышение уровня протромбина и фактора VII, снижение уровня фактора V значительно более выражены при применении дезогестрелсодержащих КОК, чем при левоноргестрелсодержащих [46]. КГК влияет и на фибринолитическую систему, усиливая ее активность, что проявляется снижением концентрации и активности ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), повышением уровней тканевого активатора плазминогена (tPA) и плазминогена [47].

ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ И ИММУННАЯ СИСТЕМА

Существуют данные о том, что иммунный статус человека зависит от колебаний концентрации половых гормонов, включая стероидные гормоны, такие как эстрогены, прогестерон и тестостерон. Эстрогены подавляют продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β, ФНО-α, предотвращают миграцию иммуноцитов в область воспаления [33]. В этом плане наибольший интерес представляет IL-6, играющий центральную роль в провокации цитокинового шторма [48, 49]. Примечательно, что эстрадиол ингибирует IL-6, стабилизируя иммунную систему женщин, в то время как андрогены способствуют повышению активности IL-6 [33].

При анализе воздействия прогестерона на иммунную систему было выявлено, что он обладает ингибирующим действием на выработку провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-12 макрофагами и дендритными клетками [50].

Известно, что увеличение уровня ренина и экспрессии рецептора к ангиотензину I приводит к провоспалительному цитокиновому сдвигу [51]. Как указывалось выше, подобное увеличение наблюдается при воздействии андрогенов и при снижении уровня эстрогенов. Следовательно, данные состояния обладают провоспалительным потенциалом [40, 51].

ФАКТОРЫ РИСКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что первичным звеном в механизме развития тромбозов при COVID-19 является дисрегуляция РААС, приводящая к оксидативному стрессу и эндотелиальной дисфункции и нарушению функции врожденной и приобретенной иммунных систем. Эти изменения уже вторично затрагивают плазменные факторы, приводя к гиперкоагуляции и тяжелому течению COVID-19. Напротив, в патофизиологии тромбообразования при применении КГК первичная роль отводится нарушению функционирования коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического компонентов системы гемостаза с незначительным воздействием на сосудистую стенку.

Следует также учитывать, что вклад COVID-19 в тромбообразование существенно выше, чем КГК, и он возрастает по мере нарастания степени тяжести заболевания. Так, согласно данным систематического обзора, распространенность венозных тромбозов среди всех госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 составила 13%, 7% среди пациентов, не требующих лечения в условиях ОРИТ, и 31% среди пациентов, получающих терапию в условиях ОРИТ [52, 53].

Распространенность ТЭО у пациенток на фоне применения КГК существенно ниже. Риск венозного тромбоза у женщин репродуктивного возраста составляет 5–10 случаев на 10 000 женщин в год [54], в то время как при применении КГК он повышается до 8–10 случаев на 10 000 женщин в год [55]. Это значительно ниже, чем риск ТЭО, наблюдаемый во время беременности и в послеродовом периоде. Примечательно, что при сопоставлении потенциальной пользы и рисков большинство женщин больше ориентируются на преимущества КГК в виде надежного метода контрацепции, зачастую пренебрегая столь невысокими рисками осложнений.

Известно, что риск развития венозного тромбоза зависит от дозы ЭЭ и химического состава гестагенного компонента, входящего в состав КГК. Эволюция КГК происходила как благодаря снижению дозы ЭЭ, так и за счет изменения гестагенного компонента. Изменение гестагенного компонента, с одной стороны, снизило андрогенность и неблагоприятные метаболические эффекты препарата, а с другой – способствовало повышению риска тромбоэмболических осложнений. Было выявлено, что препараты, содержащие дроспиренон, а также гестагены третьего поколения (дезогестрел или гестоден), обладают бóльшим тромбогенным потенциалом, чем препараты, содержащие гестагены второго поколения (левоноргестрел), а хлормадинона ацетат признан гестагеном с наименее выраженным тромботическим эффектом [9]. Было высказано предположение, что общая эстрогенность, а следовательно, и тромбогенный потенциал препарата возрастает как с увеличением дозировки ЭЭ, так и с уменьшением антиэстрогенной активности гестагена, входящего в состав КГК; сами гестагены при их изолированном использовании не изменяют систему гемостаза [55]. Хлормадинона ацетат (ХМА) является производным натурального прогестерона, поэтому повышение коагуляционной активности, спровоцированной ЭЭ, нейтрализуется повышением активности противосвертывающей системы и системы фибринолиза. Хлормадинона ацетат максимально приближен к прогестерону по структуре и практически повторяет его биологические эффекты. А глюкокортикоидный эффект даже несколько выше, чем у прогестерона, что обеспечивает его противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты [56]. Так, препарат Белара, содержащий ХМА (ХМА 2 мг, ЭЭ 30 мкг), демонстрирует устойчивый терапевтический эффект при длительном применении в различных режимах, а также протективные антиандрогенные свойства и отличается нивелированным риском для сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на имеющийся невысокий риск развития ТЭО при применении КГК, он возрастает при наличии дополнительных факторов риска: наличие тромбозов в анамнезе, наследственные тромбофилии, ожирение, иммобилизация, оперативные вмешательства, курение, возраст увеличивают риск развития тромбозов, особенно в сочетании с применением КГК [57]. Так, дефицит антитромбина III, белка S, белка C вызывает 5–10-кратное увеличение риска ТЭО [58], а мутации фактора V Лейдена, протромбина и фибриногена повышают риск в 2–5 раз [50].

На первый взгляд рекомендации при подтвержденном COVID-19 прекратить гормональную терапию представляются логичными, но они основаны только на прокоагулянтной активности эстрогенов, а не на реальных доказательствах. У пациентов с COVID-19 повышение коагуляции связано с массивным повреждением эндотелия сосудов (так называемый внешний путь свертывания) и иммунным ответом, а не с первичным повышением уровня факторов коагуляции как таковых. При этом прекращение приема эстрогенов лишает пациентку их важного протективного эффекта.

На сегодняшний день в связи с актуальностью данной проблемы мировые эксперты разработали рекомендации по применению КГК у женщин с COVID-19. Согласно рекомендациям ВОЗ, пациенткам с тяжелым течением COVID-19 следует отменить КГК на время лечения с последующим возобновлением применения гормональной контрацепции через 2 нед. после выздоровления. Пациенткам с легким или бессимптомным течением COVID-19 рекомендовано продолжить прием выбранного метода КГК. Ведь несмотря на то что КГК незначительно увеличивает риск ТЭО, она обеспечивает защиту от беременности – состояния, связанного со значительно более высоким риском ТЭО [60].

По данным австралийских рекомендаций даже тяжелое течение COVID-19 не является причиной отмены гормональной контрацепции и возможно на фоне приема антикоагулянтной терапии, однако предпочтение стоит отдавать прогестагенам.

В рекомендациях французского Национального колледжа преподавателей гинекологии говорится, что при отмене КГК измененные уровни факторов коагуляции возвращаются к исходному уровню лишь спустя 6–8 нед. (об этом также свидетельствует уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), который возвращается к базальным значениям через 8 нед., а ГСПГ, как известно, может служить суррогатным маркером риска ТЭО), но применение антикоагулянтной терапии на фоне COVID-19 позволяет в некоторой степени стабилизировать данные изменения [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вопрос рисков тромботических осложнений в условиях пандемии COVID-19 на фоне применения КГК является актуальным и диктует необходимость разработки клинических рекомендаций по тактике ведения женщин, использующих контрацепцию в особых ситуациях, связанных не только со здоровьем, но и с жизнью пациентки.

Поступила / Received 22.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2021
Принята в печать / Accepted 02.08.2021

Список литературы

1. Xu X., Chang X.N., Pan H.X., Su H., Huang B., Yang M. et al. Pathological Changes of the Spleen in Ten Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) by Postmortem Needle Autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(6):576–582. (In Chinese) https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278.
2. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1030. https://doi.org/10.7326/L20-1206.
3. Hanff T.C., Mohareb A.M., Giri J., Cohen J.B., Chirinos J.A. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578–1589. https://doi.org/10.1002/ajh.25982.
4. Bietsch K., Williamson J., Reeves M. Family Planning during and after the West African Ebola Crisis. *Stud Fam Plann.* 2020;51(1):71–86. https://doi.org/10.1111/sifp.12110.
5. Riley T., Sully E., Ahmed Z., Biddlecom A. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health in Low-

and Middle-Income Countries. *Int Perspect Sex Reprod Health.* 2020;46:73–76. https://doi.org/10.1363/46e9020.
6. Kaplan Y.C., Ozsarfati J., Nickel C., Koren G. Reproductive Outcomes Following Hydroxychloroquine Use for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(5):835–848. https://doi.org/10.1111/bcp.12872.
7. Marim F., Karadogan D., Eyuboglu T.S., Emiralioglu N., Gurkan C.G., Toreyin Z.N. et al. Lessons Learned so Far from the Pandemic: A Review on Pregnants and Neonates with COVID-19. *Eurasian J Med.* 2020;52(2):202–210. https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.20118.
8. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F., De Leo V., Bastianelli C., Bruni V. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 Pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020;25(3):231–232. https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1766016.
9. Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Tanis B.C., Helmerhorst F.M. Estrogens, Progestogens and Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1371–1380. https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00264.x.
10. Ali M.A. M., Spinler S.A. COVID-19 and Thrombosis: from Bench to Bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(3):143–160. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004.
11. Прилепская В.Н. (ред.). *Руководство по контрацепции.* 3-е изд. М.: МедПресс-Информ; 2014. 464 с.
12. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II Cell Signaling: Physiological and Pathological Effects in the Cardiovascular System. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C82-97. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006.
13. Santos R.A. S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2018;98(1):505–553. https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016.
14. Watanabe T., Barker T.A., Berk B.C. Angiotensin II and the Endothelium: Diverse Signals and Effects. *Hypertension.* 2005;45(2):163–169. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000153321.13792.b9.
15. Аксенова А.Ю. Фактор фон Виллебранда и повреждение эндотелия: возможная связь с COVID-19. *Экологическая генетика.* 2020;18(2)135-138. https://doi.org/10.17816/ecogen33973.
16. Fahs S.A., Hille M.T., Shi Q., Weiler H., Montgomery R.R. A conditional Knockout Mouse Model Reveals Endothelial Cells as the Principal and Possibly Exclusive Source of Plasma Factor VIII. *Blood.* 2014;123(24):3706–3713. https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-555151.
17. Everett L.A., Cleuren A.C., Khoriaty R.N., Ginsburg D. Murine Coagulation Factor VIII Is Synthesized in Endothelial Cells. *Blood.* 2014;123(24):3697–3705. https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554501.
18. Zhao J., Yang Y., Huang H., Li D., Gu D., Lu X. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv.* 2020.03.11.20031096. https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096.
19. Swystun L.L., Lillicrap D. Genetic Regulation of Plasma von Willebrand Factor Levels in Health and Disease. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2375–2390. https://doi.org/10.1111/jth.14304.
20. Gill J.C., Conley S.F., Johnson V.P., Christopherson P.A., Haberichter S.L., Diaz C.D. et al. Low VWF Levels in Children and Lack of Association with Bleeding in Children Undergoing Tonsillectomy. *Blood Adv.* 2020;4(1):100–105. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000992.
21. Laffan M. Can You Grow out of von Willebrand Disease? *Haemophilia.* 2017;23(6):807–809. https://doi.org/10.1111/hae.13325.
22. Miller C.H., Dilley A., Richardson L., Hooper W.C., Evatt B.L. Population Differences in von Willebrand Factor Levels Affect the Diagnosis of von Willebrand Disease in African-American Women. *Am J Hematol.* 2001;67(2):125–129. https://doi.org/10.1002/ajh.1090.
23. Catanzaro M., Fagiani F., Racchi M., Corsini E., Govoni S., Lanni C. Immune Response in COVID-19: Addressing a Pharmacological Challenge by Targeting Pathways Triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):84. https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1.
24. Yokota S., Miyamae T., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cytokine Storms for More Effective Treatments from an Inflammatory Pathophysiology. *J Clin Med.* 2021;10(4):801. https://doi.org/10.3390/jcm10040801.
25. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(4):13–25. https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
26. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The Cytokine Release Syndrome (CRS) of Severe COVID-19 and Interleukin-6 Receptor (IL-6R) Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce the Mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
27. Subramaniam S., Jurk K., Hobohm L., Jäckel S., Saffarzadeh M., Schwierczek K. et al. Distinct Contributions of Complement Factors to Platelet Activation and Fibrin Formation in Venous Thrombus Development. *Blood.* 2017;129(16):2291–2302. https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-749879.
28. Wojta J., Huber K., Valent P. New Aspects in Thrombotic Research: Complement Induced Switch in Mast Cells from a Profibrinolytic to a Prothrombotic Phenotype. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(5-6):438–441. https://doi.org/10.1159/000083842.
29. Ritis K., Doumas M., Mastellos D., Micheli A., Giaglis S., Magotti P. et al. A Novel C5a Receptor-Tissue Factor Cross-Talk in Neutrophils Links Innate Immunity to Coagulation Pathways. *J Immunol.* 2006;177(7):4794–4802. https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.7.4794.
30. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S. et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–1535. https://doi.org/10.1126/science.1092385.
31. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J Innate Immun.* 2018;10(5-6):414–421. https://doi.org/10.1159/000489829.
32. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D. Jr et al. Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(36):15880-15885. https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107.
33. Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M., Mura C., Bourne P.E., Heiland M. et al. Evidence for Treatment with Estradiol for Women with SARS-CoV-2 Infection. *BMC Med.* 2020;18(1):369. https://doi.org/10.1186/s12916-020-01851-z.
34. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032.
35. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
36. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L., Secchiero P., Zauli G., Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3474. https://doi.org/10.3390/ijms21103474.
37. Balaton B.P., Cotton A.M., Brown C.J. Derivation of Consensus Inactivation Status for X-Linked Genes from Genome-Wide Studies. *Biol Sex Differ.* 2015;6:35. https://doi.org/10.1186/s13293-015-0053-7.
38. Turner A.J., Hiscox J.A., Hooper N.M. ACE2: From Vasopeptidase to SARS Virus Receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(6):291–294. https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001.
39. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F., De Leo V., Bastianelli C., Bruni V. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 Pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020;25(3):231–232. https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1766016.
40. Komukai K., Mochizuki S., Yoshimura M. Gender and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(6):687–698. https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00854.x.
41. Pozzilli P., Lenzi A. Commentary: Testosterone, a Key Hormone in the Context of COVID-19 Pandemic. *Metabolism.* 2020;108:154252. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252.
42. Dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr, Stefanon I. Sex Hormones in the Cardiovascular System. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(2):89–103. https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0048.
43. Johnson J.V., Lowell J., Badger G.J., Rosing J., Tchaikovski S., Cushman M. Effects of Oral and Transdermal Hormonal Contraception on Vascular Risk Markers: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 1):278–284. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181626d1b.
44. Tans G., Curvers J., Middeldorp S., Thomassen M.C., Meijers J.C., Prins M.H. A Randomized Cross-Over Study on the Effects of Levonorgestrel- and Desogestrel-Containing Oral Contraceptives on the Anticoagulant Pathways. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):15–21. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928463/.
45. Meijers J.C., Middeldorp S., Tekelenburg W., van den Ende A.E., Tans G., Prins M.H. et al. Increased Fibrinolytic Activity during Use of Oral Contraceptives Is Counteracted by an Enhanced Factor XI-Independent Down Regulation of Fibrinolysis: A Randomized Cross-Over Study of Two Low-Dose Oral Contraceptives. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):9–14. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928462/.
46. Middeldorp S., Meijers J.C., van den Ende A.E., van Enk A., Bouma B.N., Tans G. et al. Effects on Coagulation of Levonorgestrel- and Desogestrel-Containing Low Dose Oral Contraceptives: A Cross-Over Study. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):4–8. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928461/.
47. Tchaikovski S.N., Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thromb Res.* 2010;126(1):5–11. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.01.045.
48. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P. et al. Coronavirus Infections and Immune Responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–432. https://doi.org/10.1002/jmv.25685.

49. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537.
50. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex Differences in Immune Responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–638. https://doi.org/10.1038/nri.2016.90.
51. Худякова Н.В., Шишкин А.Н., Пчелин И.Ю., Иванов Н.В. Механизм влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2015;(1):13–24. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23567227.
52. Zhang R., Ni L., Di X., Wang X., Ma B., Niu S., Liu C. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Venous Thromboembolic Events in Novel Coronavirus Disease-2019 Patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(2):289.e5-298.e5. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.11.023.
53. Helms J., Severac F., Merdji H., Anglés-Cano E., Meziani F. Prothrombotic Phenotype in COVID-19 Severe Patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1502–1503. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06082-7.
54. Vandenbroucke J.P., Koster T., Briët E., Reitsma P.H., Bertina R.M., Rosendaal F.R. Increased Risk of Venous Thrombosis in Oral-Contraceptive Users Who Are Carriers of Factor V Leiden Mutation. *Lancet.* 1994;344(8935):1453–1457. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90286-0.
55. Pires A.L. R., Batista J.G., Aldrighi J.M., Massaia I.F. D. S., Delgado D.M., Ferreira-Filho E.S., Soares-Junior J.M. Risk of Venous Thromboembolism in Users of Contraception and Menopausal Hormone Therapy during the COVID-19 Pandemic. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(Suppl 2):22–26. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S2.22.
56. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa127. https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa127.
57. Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Tanis B.C., Helmerhorst F.M. Estrogens, Progestogens and Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1371–1380. https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00264.x.
58. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of Venous Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):301–304. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x.
59. Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H., Briët E., Vandenbroucke J.P., Bertina R.M. Venous Thrombosis Due to Poor Anticoagulant Response to Activated Protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993;342(8886-8887):1503–1506. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)80081-9.
60. Ferreira-Filho E.S., de Melo N.R., Sorpreso I.C. E., Bahamondes L., Simões R.D. S., Soares-Júnior J.M., Baracat E.C. Contraception and Reproductive Planning during the COVID-19 Pandemic. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(6):615–622. https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1782738.

References

1. Xu X., Chang X.N., Pan H.X., Su H., Huang B., Yang M. et al. Pathological Changes of the Spleen in Ten Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) by Postmortem Needle Autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(6):576–582. (In Chinese) https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278.
2. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1030. https://doi.org/10.7326/L20-1206.
3. Hanff T.C., Mohareb A.M., Giri J., Cohen J.B., Chirinos J.A. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578–1589. https://doi.org/10.1002/ajh.25982.
4. Bietsch K., Williamson J., Reeves M. Family Planning during and after the West African Ebola Crisis. *Stud Fam Plann.* 2020;51(1):71–86. https://doi.org/10.1111/sifp.12110.
5. Riley T., Sully E., Ahmed Z., Biddlecom A. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health in Low- and Middle-Income Countries. *Int Perspect Sex Reprod Health.* 2020;46:73–76. https://doi.org/10.1363/46e9020.
6. Kaplan Y.C., Ozsarfati J., Nickel C., Koren G. Reproductive Outcomes Following Hydroxychloroquine Use for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(5):835–848. https://doi.org/10.1111/bcp.12872.
7. Marim F., Karadogan D., Eyuboglu T.S., Emiralioglu N., Gurkan C.G., Toreyin Z.N. et al. Lessons Learned so Far from the Pandemic: A Review on Pregnants and Neonates with COVID-19. *Eurasian J Med.* 2020;52(2):202–210. https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.20118.
8. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F., De Leo V., Bastianelli C., Bruni V. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 Pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020;25(3):231–232. https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1766016.
9. Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Tanis B.C., Helmerhorst F.M. Estrogens, Progestogens and Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1371–1380. https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00264.x.
10. Ali M.A. M., Spinler S.A. COVID-19 and Thrombosis: from Bench to Bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(3):143–160. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004.
11. Prilepskaya V.N. (ed.). *Contraception Guide.* 3rd ed. Moscow: MedPress-Inform; 2014. 464 p. (In Russ.).
12. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II Cell Signaling: Physiological and Pathological Effects in the Cardiovascular System. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C82-97. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006.
13. Santos R.A. S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2018;98(1):505–553. https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016.
14. Watanabe T., Barker T.A., Berk B.C. Angiotensin II and the Endothelium: Diverse Signals and Effects. *Hypertension.* 2005;45(2):163–169. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000153321.13792.b9.
15. Aksenova A.Y. Von Willebrand Factor and Endothelial Damage: A Possible Association with COVID-19. *Ecological Genetics.* 2020;18(2):135–138. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/ecogen33973.
16. Fahs S.A., Hille M.T., Shi Q., Weiler H., Montgomery R.R. A conditional Knockout Mouse Model Reveals Endothelial Cells as the Principal and Possibly Exclusive Source of Plasma Factor VIII. *Blood.* 2014;123(24):3706–3713. https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-555151.
17. Everett L.A., Cleuren A.C., Khoriaty R.N., Ginsburg D. Murine Coagulation Factor VIII Is Synthesized in Endothelial Cells. *Blood.* 2014;123(24):3697–3705. https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554501.
18. Zhao J., Yang Y., Huang H., Li D., Gu D., Lu X. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv.* 2020.03.11.20031096. https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096.
19. Swystun L.L., Lillicrap D. Genetic Regulation of Plasma von Willebrand Factor Levels in Health and Disease. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2375–2390. https://doi.org/10.1111/jth.14304.
20. Gill J.C., Conley S.F., Johnson V.P., Christopherson P.A., Haberichter S.L., Diaz C.D. et al. Low VWF Levels in Children and Lack of Association with Bleeding in Children Undergoing Tonsillectomy. *Blood Adv.* 2020;4(1):100–105. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000992.
21. Laffan M. Can You Grow out of von Willebrand Disease? *Haemophilia.* 2017;23(6):807–809. https://doi.org/10.1111/hae.13325.
22. Miller C.H., Dilley A., Richardson L., Hooper W.C., Evatt B.L. Population Differences in von Willebrand Factor Levels Affect the Diagnosis of von Willebrand Disease in African-American Women. *Am J Hematol.* 2001;67(2):125–129. https://doi.org/10.1002/ajh.1090.
23. Catanzaro M., Fagiani F., Racchi M., Corsini E., Govoni S., Lanni C. Immune Response in COVID-19: Addressing a Pharmacological Challenge by Targeting Pathways Triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):84. https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1.
24. Yokota S., Miyamae T., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cytokine Storms for More Effective Treatments from an Inflammatory Pathophysiology. *J Clin Med.* 2021;10(4):801. https://doi.org/10.3390/jcm10040801.
25. Yokota S., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Cytokine Storms. For More Effective Treatments from the Viewpoints of an Inflammatory Pathophysiology Perspective. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020;9(4):13–25. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
26. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The Cytokine Release Syndrome (CRS) of Severe COVID-19 and Interleukin-6 Receptor (IL-6R) Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce the Mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
27. Subramaniam S., Jurk K., Hobohm L., Jäckel S., Saffarzadeh M., Schwierczek K. et al. Distinct Contributions of Complement Factors to Platelet Activation and Fibrin Formation in Venous Thrombus Development. *Blood.* 2017;129(16):2291–2302. https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-749879.
28. Wojta J., Huber K., Valent P. New Aspects in Thrombotic Research: Complement Induced Switch in Mast Cells from a Profibrinolytic to a Prothrombotic Phenotype. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(5-6):438–441. https://doi.org/10.1159/000083842.

29. Ritis K., Doumas M., Mastellos D., Micheli A., Giaglis S., Magotti P. et al. A Novel C5a Receptor-Tissue Factor Cross-Talk in Neutrophils Links Innate Immunity to Coagulation Pathways. *J Immunol.* 2006;177(7):4794–4802. https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.7.4794.
30. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S. et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science.* 2004;303(5663): 1532–1535. https://doi.org/10.1126/science.1092385.
31. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J Innate Immun.* 2018;10(5-6):414–421. https://doi.org/10.1159/000489829.
32. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D. Jr et al. Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(36):15880-15885. https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107.
33. Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M., Mura C., Bourne P.E., Heiland M. et al. Evidence for Treatment with Estradiol for Women with SARS-CoV-2 Infection. *BMC Med.* 2020;18(1):369. https://doi.org/10.1186/s12916-020-01851-z.
34. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032.
35. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
36. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L., Secchiero P., Zauli G., Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3474. https://doi.org/10.3390/ijms21103474.
37. Balaton B.P., Cotton A.M., Brown C.J. Derivation of Consensus Inactivation Status for X-Linked Genes from Genome-Wide Studies. *Biol Sex Differ.* 2015;6:35. https://doi.org/10.1186/s13293-015-0053-7.
38. Turner A.J., Hiscox J.A., Hooper N.M. ACE2: From Vasopeptidase to SARS Virus Receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(6):291–294. https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001.
39. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F., De Leo V., Bastianelli C., Bruni V. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 Pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020;25(3):231–232. https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1766016.
40. Komukai K., Mochizuki S., Yoshimura M. Gender and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(6):687–698. https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00854.x.
41. Pozzilli P., Lenzi A. Commentary: Testosterone, a Key Hormone in the Context of COVID-19 Pandemic. *Metabolism.* 2020;108:154252. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252.
42. Dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr, Stefanon I. Sex Hormones in the Cardiovascular System. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(2):89–103. https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0048.
43. Johnson J.V., Lowell J., Badger G.J., Rosing J., Tchaikovski S., Cushman M. Effects of Oral and Transdermal Hormonal Contraception on Vascular Risk Markers: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 1):278–284. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181626d1b.
44. Tans G., Curvers J., Middeldorp S., Thomassen M.C., Meijers J.C., Prins M.H. A Randomized Cross-Over Study on the Effects of Levonorgestrel- and Desogestrel-Containing Oral Contraceptives on the Anticoagulant Pathways. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):15–21. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928463/.
45. Meijers J.C., Middeldorp S., Tekelenburg W., van den Ende A.E., Tans G., Prins M.H. et al. Increased Fibrinolytic Activity during Use of Oral Contraceptives Is Counteracted by an Enhanced Factor XI-Independent Down Regulation of Fibrinolysis: A Randomized Cross-Over Study of Two Low-Dose Oral Contraceptives. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):9–14. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928462/.
46. Middeldorp S., Meijers J.C., van den Ende A.E., van Enk A., Bouma B.N., Tans G. et al. Effects on Coagulation of Levonorgestrel- and Desogestrel-Containing Low Dose Oral Contraceptives: A Cross-Over Study. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):4–8. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928461/.
47. Tchaikovski S.N., Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thromb Res.* 2010;126(1):5–11. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.01.045.
48. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P. et al. Coronavirus Infections and Immune Responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–432. https://doi.org/10.1002/jmv.25685.
49. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537.
50. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex Differences in Immune Responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–638. https://doi.org/10.1038/nri.2016.90.
51. Khudyakova N.V., Shishkin A.N., Pchelin I.Yu., Ivanov N.V. Mechanisms of estrogen influence on cardiovascular system. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of the Saint Petersburg University. Medicine.* 2015;(1):13–24. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23567227.
52. Zhang R., Ni L., Di X., Wang X., Ma B., Niu S., Liu C. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Venous Thromboembolic Events in Novel Coronavirus Disease-2019 Patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(2):289.e5-298.e5. https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.11.023.
53. Helms J., Severac F., Merdji H., Anglés-Cano E., Meziani F. Prothrombotic Phenotype in COVID-19 Severe Patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1502–1503. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06082-7.
54. Vandenbroucke J.P., Koster T., Briët E., Reitsma P.H., Bertina R.M., Rosendaal F.R. Increased Risk of Venous Thrombosis in Oral-Contraceptive Users Who Are Carriers of Factor V Leiden Mutation. *Lancet.* 1994;344(8935):1453–1457. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90286-0.
55. Pires A.L. R., Batista J.G., Aldrighi J.M., Massaia I.F. D. S., Delgado D.M., Ferreira-Filho E.S., Soares-Junior J.M. Risk of Venous Thromboembolism in Users of Contraception and Menopausal Hormone Therapy during the COVID-19 Pandemic. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(Suppl 2):22–26. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S2.22.
56. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa127. https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa127.
57. Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Tanis B.C., Helmerhorst F.M. Estrogens, Progestogens and Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1371–1380. https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00264.x.
58. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of Venous Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):301–304. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x.
59. Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H., Briët E., Vandenbroucke J.P., Bertina R.M. Venous Thrombosis Due to Poor Anticoagulant Response to Activated Protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993;342(8886-8887):1503–1506. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)80081-9.
60. Ferreira-Filho E.S., de Melo N.R., Sorpreso I.C. E., Bahamondes L., Simões R.D. S., Soares-Júnior J.M., Baracat E.C. Contraception and Reproductive Planning during the COVID-19 Pandemic. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(6):615–622. https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1782738.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А.**
Написание текста – **Межевитинова Е.А., Уруймагова А.Т., Погосян М.Т.**
Обзор литературы – **Уруймагова А.Т., Межевитинова Е.А., Погосян М.Т.**
Перевод на английский язык – **Уруймагова А.Т., Погосян М.Т.**
Анализ материала – **Межевитинова Е.А., Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Погосян М.Т.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitinova**
Text development -**Elena A. Mezhevitinova, Ada T. Uruymagova, Mariam T. Poghosyan**
Literature review – **Ada T. Uruymagova, Elena A. Mezhevitinova, Mariam T. Poghosyan**
Translation into English – **Ada T. Uruymagova, Mariam T. Poghosyan**
Material analysis – **Elena A. Mezhevitinova, Ada T. Uruymagova, Vera N. Prilepskaya, Mariam T. Poghosyan**

Информация об авторах:

Уруймагова Ада Тимуровна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ada.uruimagova@yandex.ru

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке, руководитель научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; v_prilepskaya @oparina4.ru

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; mejevitinova@mail.ru

Погосян Мариам Тиграновна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; mariam-pogosyan@yandex.ru

Information about the authors:

Ada T. Uruymagova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ada.uruimagova@yandex.ru

Vera N. Prilepskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Head of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; v_prilepskaya@oparina4.ru

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the scientific and polyclinic department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; mejevitinova@mail.ru

Mariam T. Poghosyan, Clinical Resident, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; mariam-pogosyan@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-199-205

Оригинальная статья / Original article

Инновационный подход к терапии пациенток с вирусом папилломы человека высокого риска, применяющих аллокин-альфа

Л.И. Анохова✉, https://orcid.org/0000-0001-7901-9529, milaanokh@yandex.ru
Т.Е. Белокриницкая, tanbell24@mail.ru
Е.П. Белозерцева, belev.chita@mail.ru
Т.М. Маслова, https://orcid.org/0000-0001-8918-347X, tanya.maslova@mail.ru
Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

Резюме

Введение. В научной литературе встречаются сведения о дисбалансе интерлейкинов и факторов некроза опухоли в тканях шейки матки, эндоцервикальной слизи, что может указывать на потенциальную обоснованность применения иммуномодулирующей терапии.

Цель исследования. Оценить результативность применения отечественного препарата аллокин-альфа в терапии ВПЧ-инфекции высокого риска у пациенток репродуктивного возраста без элиминации вируса в сроки более 6–12 мес. и планирующих беременность.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 пациенток репродуктивного возраста с хроническим носительством ВПЧ-инфекции ВР. Представлены в исследовании двумя группами: 1-я – 30 человек, в терапии которых не применялся аллокин-альфа (контрольная группа), и 2-я – 30 пациенток без элиминации ВПЧ-ВР в сроки более 6–12 мес., планирующих беременность и принимавших отечественный цитокиноподобный иммуномодулятор аллокин-альфа.

Результаты. В группе аллокина-альфа достигнут устойчивый вирусологический ответ (снижена вирусная нагрузка до клинически малозначимой концентрации (10^2)), рецидивы ВПЧ-инфекции и сопутствующих инфекций не зарегистрированы, что свидетельствует о целесообразности применения отечественного иммуномодулятора природного происхождения аллокин-альфа у пациенток с хронической ВПЧ-инфекцией ВР и репродуктивными планами.

Выводы. Достигнутый нами устойчивый вирусологический ответ свидетельствует о целесообразности применения отечественного иммуномодулятора природного происхождения аллокин-альфа у пациенток с хронической ВПЧ-инфекцией высокого риска и репродуктивными планами.

Ключевые слова: ВПЧ, аллокин-альфа, беременность, иммуномодуляторы, неоплазия

Для цитирования: Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Маслова Т.М. Инновационный подход к терапии пациенток с вирусом папилломы человека высокого риска, применяющих аллокин-альфа. *Медицинский совет*. 2021;(13):199–205. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-199-205.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

An innovative approach to the treatment of high-risk HPV patients using allokin-alpha

Lyudmila I. Anokhova✉, https://orcid.org/0000-0001-7901-9529, milaanokh@yandex.ru
Tatyana Ye. Belokrinitskaya, tanbell24@mail.ru
Yevgeniya P. Belozertseva, belev.chita@mail.ru
Tatyana M. Maslova, https://orcid.org/0000-0001-8918-347X, tanya.maslova@mail.ru
Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia

Abstract

Introduction. In the research literature, there have been recorded instances of imbalance of interleukins and tumour necrosis factors in the cervix tissues, endocervical mucus, suggestive of the potential feasibility of the use of immunomodulatory therapy.

Purpose of the study. To assess the effectiveness of the use of the domestic drug allokin-alpha in the treatment of high-risk HPV infection (HPV) in patients of reproductive age, without elimination of the virus within more than 6–12 months and planning pregnancy.

Materials and methods. The study included 60 patients of reproductive age with chronic HPV carriage – BP infection. They are represented in the study by two groups: 1st: 30 people in whose therapy allokin-alpha was not used (control group); and 30 patients without HPV BPV elimination in terms of more than 6–12 months, planning pregnancy and taking the domestic cytokiton-like immunomodulator allokin-alpha.

Results. Spontaneous pregnancy occurred in 2/30 (6.7%) in the group without immunomodulator and in 9/30 patients in the group with allokin-alpha (30%) cases (c^2 = 5.45; p = 0.02; OR = 6.0 [1.17–30.72]).

© Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Маслова Т.М., 2021

Conclusion. The sustained virological response that we have achieved indicates the advisability of the use of allokin-alpha, a domestic immunomodulator of natural origin, in patients with high-risk chronic HPV infection and reproductive planning.

Keywords: HPV, allokin-alpha, pregnancy, immunomodulators, neoplasia

For citation: Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.E., Belozertseva E.P., Maslova T.M. An innovative approach to the treatment of high-risk HPV patients using allokin-alpha. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(13):199–205. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-199-205.

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

ВВЕДЕНИЕ

Во многих европейских странах у молодых женщин поколения «сексуальной революции» зарегистрирован рост носительства ВПЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний. В ряде стран со средним и низким уровнем доходов существуют экономические трудности организации скрининга инфекции [1].

В России, где государственная программа скрининга рака шейки матки (РШМ) отсутствует, заболеваемость выросла на 26,2%, а смертность не снизилась [2, 3]. В настоящее время общепризнан этиологический фактор предрака и РШМ – это инфекция, передающаяся половым путем, вызванная вирусом папилломы человека высокого риска (ВПЧ-ВР). В популяции инфицируется 13–40% населения [1]. Все типы ВПЧ имеют сходную генетическую структуру, их ДНК содержит две группы генов: ранние (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7), кодирующие функциональные белки, и поздние (L1, L2), кодирующие структурные белки оболочки вириона [4]. Пик ВПЧ-инфицирования приходится на молодой возраст, от 18 до 25 лет, после чего у 80–90% зараженных женщин в течение 6–12–18 мес. происходит спонтанная элиминация вируса [5, 6]. Наряду с этим, только у 10% инфицированных возникает персистирующая в течение многих лет и десятилетий ВПЧ-инфекция и у единиц развиваются CIN 2–3/CIS инвазивный рак.

Факторы, способствующие персистенции и появлению эпителиальных повреждений, недостаточно ясны. Необходимость терапии ВПЧ-инфекции с помощью иммуномодулирующей терапии остается спорной.

В опубликованном в 2006 г. исследовании Т.Е. Белокриницкой и др. [7] есть указание о дисбалансе интерлейкинов и ФНО в тканях шейки матки, эндоцервикальной слизи, что побудило нас изучить новый отечественный цитокиноподобный пептид аллокин-альфа с его действием, направленным на усиление распознавания вирусных агентов и инфицированных клеток натуральными киллерами, нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса и уничтожение инфицированных клеток. Иммуномодулятор был применен в терапии пациенток с репродуктивными планами, имеющих хроническую персистирующую ВПЧ-ВР.

Цель исследования. Оценить результативность применения в терапии ВПЧ-ВР отечественного препарата аллокин-альфа у пациенток без элиминации вируса в сроки более 6–12 мес., планирующих беременность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный и проспективный анализы случаев ВПЧ-ВР у 60 пациенток, планирующих беременность и обратившихся с жалобами на отсутствие беременности в течение длительного времени и лечебного эффекта ВПЧ-ВР.

На этапах ранее выполненного обследования и лечения ВПЧ-ВР им проводилась оценка самоэлиминации и факторов риска персистенции через 6 и 12 мес. от начала исследования. Обнаружение ВПЧ-ВР осуществлено ПЦР-методом в режиме реального времени. Всем пациенткам выполнен забор отделяемого из цервикального канала на атипические клетки (АК), на микрофлору. Проведена расширенная кольпоскопия, включающая обработку эктоцервикса уксусной кислотой, вызывающей временную денатурацию клеточных нуклеопротеинов, что проявляется побелением и набуханием эпителия. Интенсивность реакции прямо пропорциональна количеству нуклеопротеинов. Наличие ацетобелого эпителия (АБЭ) на эктоцервиксе или в просвете канала является основной кольпоскопической характеристикой цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN).

Чувствительность обнаружения АБЭ для диагностики CIN 2–3 составляет 93%; при чувствительности кольпоскопии – 39–49,4%. Специфичность же признака невысока, т. к. АБЭ обнаруживают также у 74% женщин, не имеющих CIN, но без ASCUS/LSIL в мазках в результате вирусного поражения, а также при незрелой метаплазии. Для увеличения специфичности метода L. Massed et al. предлагают проводить биопсии всех островков АБЭ, обнаруженных в ходе кольпоскопии [8].

Проба Шиллера основана на окрашивании богатого гликогеном зрелого плоского эпителия при соединении с молекулами йода в темно-коричневый цвет, а незрелый или неопластический эпителий, бедный гликогеном, не окрашивается или окрашивается в меньшей степени. Особое значение в оценке кольпоскопической картины имеет видимость зоны трансформации (ЗТ). Верхняя граница ЗТ соответствует стыку цилиндрического и плоского эпителия – переходной зоне. Она не всегда расположена у входа в цервикальный канал. В норме зона стыка пло-

ского и цилиндрического эпителия чаще всего видна в виде тонкой йод-негативной полоски. Видимость этой границы определяет тип зоны трансформации (ЗТ). Все выявленные случаи цервикальной интраэпителиальной неоплазии, подтвержденные гистологическим исследованием, требовали применения дифференцированного подхода к терапии и к прегравидарной подготовке.

Аллокин-альфа – это отечественный антивирусный, иммуномодулирующий препарат нового поколения. Действующим веществом препарата является цитокиноподобный пептид аллоферон, представитель нового семейства антивирусных пептидов природного происхождения [9]. При папиллома-вирусной инфекции человека, подтвержденной ПЦР-контролем, в целях прегравидарной подготовки у 30 пациенток после получения информированного согласия применяли аллокин-альфа.

Курс состоял из 6 инъекций аллокина-альфа подкожно через день с 1-го дня менструального цикла. Затем через три недели по 1 мл подкожно 1 раз в неделю в течение 3 нед. В нашем исследовании 12 пациенток завершили полный курс противовирусной терапии с включением аллокина-альфа. В схему терапии ВПЧ-инфекции остальных 18 пациенток было применено только 6 инъекций подкожно (содержимое ампулы растворяли в 1 мл физиологического раствора или воды для инъекций, применяли через день). Курс был прерван по независящим от авторов причинам. Деструктивные методы после получения результатов гистологии выполняли после терапии аллокином-альфа и в первую фазу менструального цикла.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки разделены на две группы: 1) 30 женщин с хронической персистирующей ВПЧ-инфекцией, не получавших аллокин-альфа; 2) с хронической персистирующей ВПЧ-инфекцией, которым был подключен в терапию ВПЧ аллокин-альфа. В исследование включены пациентки спустя 6 и более месяцев с момента диагностики ВПЧ-инфекции ВР, у которых элиминация папиллома-вируса не наблюдалась. Многие авторы отмечают более быструю элиминацию у подростков и молодых женщин [10]. Выявлено, что у женщин с большим числом половых партнеров и отсутствием беременностей в анамнезе в 6,5 раза чаще определялась хроническая персистенция ВПЧ-ВР.

Доказано, что вероятность возникновения цервикальной неоплазии увеличивается при сочетании 16-го и 18-го типов [11]. В нашем исследовании сочетание 16-го и 18-го типов ВПЧ-ВР встречалось в соотношении 11/30 (37%) в группе с аллокин-альфа.

Возраст пациенток, для терапии которых был использован аллокин-альфа, составил 30,3 ± 7,2 года. Данные О.В. Турановой и соавт. свидетельствуют о том, что в их исследованиях количество пациенток в возрасте до 25 лет в 2,5 раза было выше в группе ВПЧ-положительных. Об этом факте свидетельствует и обзор литературных данных О.С. Абрамовских с соавт., в котором показано, что высокий уровень инфицированности ВПЧ наблюдается у женщин в возрасте до 30 лет [12].

Результаты нашего исследования показали, что количество половых партнеров больше трех и раннее начало половой жизни вне брака у женщины увеличивает риск инфицирования ВПЧ. Так, E. Roset Bahmanyar et al. подтверждают, что у женщин, состоящих в браке, ВПЧ встречается реже, чем у незамужних женщин [13].

Известно, что курение, прием КОК более 5 лет, наличие рака шейки матки у близких родственников повышают риск инфицирования ВПЧ [1, 14]. Мы не выявили влияния курения на персистенцию ВПЧ-ВР. По доступным

Таблица 1. Общая характеристика групп
Table 1. General characteristics of groups

Показатель	1-я (n = 30)		2-я (n = 30)		p^{1-2}
Возраст, лет – M ± SD	29,5 ± 6,9		30,3 ± 7,2		0,82
Паритет:					
	n	%	n	%	
Нет родов	11	36,7	12	40	0,79
Одни роды	13	43,3	14	46,6	0,79
Двое и более родов	6	20	4	13,3	0,48
Акушерско-гинекологический анамнез					
Самопроизвольный выкидыш (1)	3	10	5	16,7	0,45
Несостоявшийся выкидыш (2 и более)	2	6,7	4	13,3	0,39
Преждевременные роды в анамнезе	1	3,3	3	10	0,30
Медицинский аборт	3	10	3	10	1
Несостоявшаяся беременность	1	3,3	1	3,3	1
Воспалительные заболевания половых органов в анамнезе	10	33,3	12	33	0,59

Таблица 2. Хроническое носительство вируса папилломы человека высокого риска, типы вируса папилломы человека, заключение кольпоскопии

Table 2. Chronic HPV carriage VR infections, HPV types, colposcopy conclusion

Показатель	1-я (n = 30)		2-я (n = 30)		p^{1-2}
	n	%	n	%	
Носительство ВПЧ					
Продолжительность:					
более 6 мес.	21	70	19	63,3	0,58
свыше 12 мес.	9	30	11	36,7	0,58
Типы ВПЧ:					
16-й	4	13,3	5	16,7	0,72
18-й	5	16,7	6	20	0,73
31-й	7	23,3	2	6,7	0,07
33-й	2	6,7	4	13,3	0,39
51-й	8	26,7	5	16,7	0,35
56-й	2	6,7	1	3,3	0,55
58-й	2	6,7	7	23,3	0,07
Сочетание двух и более типов ВПЧ	11	36,7	12	40	0,79
Кольпоскопическая картина					
CIN-1	16	53,3	12	40	0,30
CIN-2	9	30	5	16,7	0,22
CIN-3	-		-		

Примечание. CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

нам литературным данным, элиминация ВПЧ-инфекции через 12 мес. происходит в 53% случаев [15].

Основные особенности акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с ВПЧ-инфекцией ВР, с аллокинтерапией и без нее отмечены в *табл. 1*.

Следует обратить внимание на наличие самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов в обеих группах. Несмотря на то что ВПЧ-инфекция рассматривается в качестве одной из ведущих причин неблагоприятных исходов беременности, таких как самопроизвольный аборт [16], преждевременные роды [17], ее роль как предрасполагающего фактора в генезе акушерских потерь в настоящее время остается предметом дискуссий.

Характеристика носительства основных типов ВПЧ-ВР у обследованных пациенток, продолжительность носительства и кольпоскопические признаки выявленной цервикальной интраэпителиальной неоплазии представлены в *табл. 2*.

В литературе имеются сведения, что сочетание ВПЧ с другими инфекционными агентами может повлиять на восприимчивость эпителия к инвазии ВПЧ и способность вируса к самоэлиминации [11]. На фоне персистенции ВПЧ-ВР возникают преимущественно плоскоэпителиальные повреждения, причем формирование их во вновь образованном эпителии шейки матки тесно связано с процессами плоскоклеточной метаплазии и замещения эктопического цилиндрического эпителия плоским – эпидермизация ЗТ [19, 20].

Следствием этих процессов является возрастное смещение переходной зоны ЗТ с формирующимися участками неоплазии вглубь цервикального канала [141, 152].

Курение и продукты метаболизма табачного дыма являются доказанным фактором риска развития цервикальной неоплазии и рака шейки матки [103].

В ходе анализа полученных анамнестических данных мы не выявили влияния курения на персистенцию ВПЧ-ВР, однако отмечался более ранний возраст начала курения в группе ВПЧ ВР-положительных женщин с персистенцией вируса в течение 6-й, 12-й нед. и более поздних сроков беременности ($p < 0,05$).

Негативные факторы ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) включали раннее начало половой жизни (15 ± 2 года), наличие более трех половых партнеров у 18 (60%), курение – 20 (67%), отсутствие барьерных контрацептивов – 23 (77%), наличие других ИППП – 25 (83%), что не противоречит убеждениям многих авторов [20, 24–18].

Наиболее распространены 16-й и 18-й типы ВПЧ, они определены в 37% случаев наблюдений CIN, что совпадает с научными изысканиями других авторов [30, 31].

Во всех случаях терапии аллокином-альфа получен эффективный результат: достигнут устойчивый вирусологический ответ (снижена вирусная нагрузка до клинически малозначимой концентрации (10^2)), рецидивы ВПЧ-инфекции, уреаплазменной и хламидийной инфекций не зарегистрированы, что свидетельствует о целесообразности применения отечественного иммуномодулятора природного происхождения аллокин-альфа у пациенток с хронической ВПЧ-инфекцией ВР и репродуктивными планами.

Самопроизвольно наступила беременность у 2/30 (6,7%) в группе без иммуномодулятора и у 9/30 пациенток в группе с аллокином-альфа (30%) (c^2 = 5,45; p = 0,02; ОШ = 6,0 [1,17–30,72]). Такой результат нуждается в дальнейшем изучении.

ВЫВОДЫ

Определена эффективность отечественного цитокиноподобного иммуномодулятора аллокин-альфа при применении его в терапии у пациенток с ВПЧ высокого риска, планирующих беременность. В результате лечения был достигнут стойкий и безрецидивный вирусологический ответ, вследствие чего беременность наступила в течение 6–12 мес. у 30% пациенток (против 6,7% в группе контроля). Однако следует учитывать, что по независящим от исследователя причинам была утрачена связь с 18 пациентками из основной группы. Таким образом, фактически закончили исследование 12 пациенток, из которых у 9 наступила беременность, что составляет 75% случаев.

Поступила / Received 05.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 28.07.2021
Принята в печать / Accepted 29.07.2021

Список литературы

1. Роговская С.И. *Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки.* 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.188 с. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19552442.
2. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. *Практическая онкология.* 2010;11(2):66–73. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19100039.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* М.: изд. группа РОНЦ; 2014. 226 с. Режим доступа: https://ru1lib.org/book/3269657/d3d607?id=3269657&secret=d3d607.
4. Короленкова Л.И. *Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза.* М.: Минздрав РФ; 2017. 300 с. Режим доступа: https://www.medlib.kuzdrav.ru/articles/26/4361.
5. Туранова О.В., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Авраченкова А.В. ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции. *Доктор.Ру.* 2019;159(4):31–35. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-31-35.
6. Kim J.W., Song S.H., Jin C.H., Lee J.K., Lee N.W., Lee K.W. Factor affecting the clearance of high-risk human papillomavirus infection and the progressin of cervical intraepithelial neoplasia. *J Int Med Res.* 2012;40(2):486–496. https://doi.org/10.1177/147323001204000210.
7. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Бунина Е.Н., Ладыгина Н.М. Содержание цитокинов в цервикальном секрете при дисплазии шейки матки на фоне генитальных инфекций. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2006;55(2):64//67. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9483577.
8. Maglennon G.A., McIntosh P., Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model ofr papillomavirus latency following immune regression. *Virlogy.* 2011;414(2):153–163. https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.03.019.
9. Бурменская О.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Мзарелуа Г.М., Бестаева Н.В., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология.* 2016;(2):92–98. https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.92-98.
10. Broutet N., O'Neal Eckert L., Ullrich A., Bloem P. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice.* 2nd ed. World Health Organization; 2014. 408 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1.
11. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine.* 2013;31(7 Suppl.): H1-H31. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003.
12. Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Летяева О.И., Антимирова Е.А. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор). *Гинекология.* 2016;18(2):34–39. Режим доступа: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28527.
13. Roset Bahmanyar E., Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Chow S.N., Apter D. et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecol Oncol.* 2012;127(3):440–450. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.08.033.
14. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J. et al. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World.* ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2019. 315 p. Available at: https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf.
15. Jaisamrarn U., Castellsagué X., Garland S.M., Naud P., Palmroth J., Rosario-Raymundo M.R. et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA Study. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e79260. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079260.
16. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):116–133. https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041.
17. Manuck T.A., Esplin M.S., Biggio J., Reddy U.M., Ilekis J. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):487.e1-487.e11. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.010.
18. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Тарбаева Д.А., Глотова Е.Ю., Золотарева А.А., Мальцева Т.В. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Доктор.Ру.* 2015;2(12):14–17. Режим доступа: https://journaldoctor.ru/upload/iblock/da0/Special_issue_Vaginal_and_cervical_disorders_%20Journal_Doctor.Ru_Gynecology_Endocrinology_No2(12)_2015_3.pdf.
19. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* 2008;26(10 Suppl.):K1-K16. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.064.
20. Li Z.G., Qian D.Y., Cen J.M., Chen G.D., Shu Y.H. Three-step versus "see-and-treat" approach in women with high-grade squamous intraepithelial lesions in a low-resource country. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;106(3):202–205. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.04.011.
21. Duggan M.A., Akbari M., Magliocco A.M. Atypical immature cervical metaplasia: immunoprofiling and longitudinal outcome. *Human pathology.* 2006;37(11):1473–1481. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.05.013.
22. Miyatake T., Ueda Y., Kiyoshi Y., Shroyer K.R., Kanao H., Sun H. et al. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? *Int J Gynecol Pathology.* 2007;26(2):180–187. https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000235068.16054.39.
23. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака. *Архив патологии.* 2011;73(6):33–37. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17255862.
24. Роговская С.И. *Практическая кольпоскопия.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 232 с. Режим доступа: https://ru1lib.org/book/2546991/81f3f8?id=2546991&secret=81f3f8.
25. Oh H.Y., Kim M.K., Seo S., Lee J.K. Association of combined tobacco smoking and oral contraceptive use with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 in Korean women. *J Epidemiol.* 2016;26(1):22–29. https://doi.org/10.2188/jeaJE20150047.
26. Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Подзолкова Н.М., Радзинский В.Е., Шипулин Г.А. Распространенность папилловирусной инфекции в России. *Эпидемиология и*

вакцинопрофилактика. 2012;62(1):25–33. Режим доступа: https://www.cmd-online.ru/upload/iblock/ecd/ecd99788f59e054caa957a2da391c109.pdf
27. Grimm C., Watrowski R., Baumühlner K., Natter C., Tong D., Wolf A. et al. Genetic variations of interleukin-1 and-6 genes and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncology*. 2011;121(3):537–541. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.019.
28. Piyathilake C.J., Badiga S., Kabagambe E.K., Azuero A., Alvarez R.D., Johanning G.L., Partridge E.E. A dietary pattern associated with LINE-1 methylation alters the risk of developing cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Prev Res*. 2012;5(3):385–392. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0387.
29. Tomita L.Y., Filho A.L., Costa M.C., Andreoli M.A. A., Villa L.L., Franco E.L., Cardoso M.A. Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *Int J Cancer*. 2010;126(3):703–714. https://doi.org/10.1002/ijc.24793.
30. Семенов Д.М. Триггерные факторы, определяющие клинические течения папиломавирусной инфекции у женщин с патологией шейки матки. *Охрана материнства и детства*. 2006;8(2):98–106. Режим доступа: https://www.elib.vsmu.by/bitstream/123/7763/1/omd_2006_2_98-106.pdf.
31. Долгушина В.Ф., Абрамовских О.С. Распространенность различных генотипов вируса папилломы человека при патологии шейки матки. Акушерство и гинекология. 2011;4;69-74. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Rasprostranennost-razlichnyh-genotipov-virusa-papillomy-cheloveka-pri-patologii-sheiki-matki.html.

References

1. Rogovskaya S.I. *Human papillomavirus infection in women and cervical pathology*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 188 p. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19552442.
2. Novik V.I. Screening for cervical cancer. *Prakticheskaja onkologija = Practical oncology*. 2010;11(2):66–73. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19100039.
3. Davydov M.I. Aksel Ye.M. *Statistics of malignant neoplasms In Russia and the CIS countries in 2012*. Moscow: Ed. RCRC group; 2014. 226 p. (In Russ.) Available at: https://ru1lib.org/book/3269657/d3d607?id=3269657&secret=d3d607.
4. Korolenkova L.I. *Cervical intraepithelial neoplasias and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2017. 300 p. (In Russ.) Available at: https://www.medlib.kuzdrav.ru/articles/26/4361.
5. Turanova O.V., Belokrinitskaya T.E., Belozertseva E.P., Avrachenkova A.V. HPV infection: prospective observation of elimination and assessment of risk factors for persistence. *Doctor.Ru*. 2019;159 (4):31–35. (In Russ.) https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-31–35.
6. Kim J.W., Song S.H., Jin C.H., Lee J.K., Lee N.W., Lee K.W. Factor affecting the clearance of high-risk human papillomavirus infection and the progressin of cervical intraepithelial neoplasia. *J Int Med Res*. 2012;40(2):486–496. https://doi.org/10.1177/147323001204000210.
7. Belokrinitskaya T.E., Ponomareva Yu.N., Bunina E.N., Ladygina N.M. The content of cytokines in cervical secretions in case of cervical dysplasia against the background of genital infections. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej = Journal Obstetrics and Female Diseases*. 2006;55(2):64–67. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9483577.
8. Maglennon G.A., McIntosh P., Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model ofr papillomavirus latency following immune regression. *Virlogy*. 2011;414(2):153–163. https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.03.019.
9. Burmenskaya O.V., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Mzarelua G.M., Bestaeva N.V., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Predicting the risk of development and progression of cervical intraepithelial neoplasias associated with human papillomavirus infection. *Akusherstvo i ginekologija = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(2):92–98. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.92-98.
10. Broutet N., O'Neal Eckert L., Ullrich A., Bloem P. *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice*. 2nd ed. World Health Organization; 2014. 408 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf?sequence=1.
11. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(7 Suppl.): H1-H31. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003.
12. Abramovskikh O.S., Dolgushina V.F., Telesheva L.F., Letyaeva O.I., Antimirova E.A. Human papillomavirus infection of the urogenital tract: epidemiological aspects (review). *Ginekologiya = Gynecology*. 2016;18(2):34–39. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28527.
13. Roset Bahmanyar E., Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Chow S.N., Apter D. et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecol Oncol*. 2012;127(3):440–450. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.08.033.
14. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J. et al. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2019. 315 p. Available at: https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf.
15. Jaisamrarn U., Castellsagué X., Garland S.M., Naud P., Palmroth J., Rosario-Raymundo M.R. et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA Study. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79260. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079260.
16. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K., Entrican G., Howie S., Horne A.W. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116–133. https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041.
17. Manuck T.A., Esplin M.S., Biggio J., Reddy U.M., Ilekis J. The phenotype of spontaneous preterm birth: application of a clinical phenotyping tool. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):487.e1-487.e11. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.010.
18. Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Tarbaeva D.A., Glotova E.Y., Zolotareva A.A., Maltseva T.V. Associations of genital infections and human papillomavirus as confounding factors of cervical intraepithelial neoplasia. *Doctor.Ru*. 2015;2(12):14–17. (In Russ.) Available at: https://journaldoctor.ru/upload/iblock/da0/Special_issue_Vaginal_and_cervical_disorders_%20Journal_Doctor.Ru_Gynecology_Endocrinology_No2(12)_2015_3.pdf.
19. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26(10 Suppl.):K1-K16. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.064.
20. Li Z.G., Qian D.Y., Cen J.M., Chen G.D., Shu Y.H. Three-step versus "see-and-treat" approach in women with high-grade squamous intraepithelial lesions in a low-resource country. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;106(3):202–205. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.04.011.
21. Duggan M.A., Akbari M., Magliocco A.M. Atypical immature cervical metaplasia: immunoprofiling and longitudinal outcome. *Human pathology*. 2006;37(11):1473–1481. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.05.013.
22. Miyatake T., Ueda Y., Kiyoshi Y., Shroyer K.R., Kanao H., Sun H. et al. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? *Int J Gynecol Pathology*. 2007;26(2):180–187. https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000235068.16054.39.
23. Korolenkova L.I., Ermilova V.D. The zone of transformation of the cervix as an object of the carcinogenic action of human papillomaviruses in the occurrence of CIN and invasive cancer is reflected in the clinic. *Arhiv patologii = Archive of Pathology*. 2011;73(6):33–37. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17255862.
24. Rogovskaya S.I. *Practical colposcopy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 232 p. (In Russ.) Available at: https://ru1lib.org/book/2546991/81f3f8?id=2546991&secret=81f3f8.
25. Oh H.Y., Kim M.K., Seo S., Lee J.K. Association of combined tobacco smoking and oral contraceptive use with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 in Korean women. *J Epidemiol*. 2016;26(1):22–29. https://doi.org/10.2188/jeaJE20150047.
26. Rogovskaya S.I., Mikheeva I.V., Shipulina O.Yu., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Radzinsky V.E., Shipulin G.A. The prevalence of papillovirus infection In Russ.ia. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2012;62(1):25–33. (In Russ.) Available at: https://www.cmd-online.ru/upload/iblock/ecd/ecd99788f59e054caa957a2da391c109.pdf.
27. Grimm C., Watrowski R., Baumühlner K., Natter C., Tong D., Wolf A. et al. Genetic variations of interleukin-1 and-6 genes and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncology*. 2011;121(3):537–541. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.019.
28. Piyathilake C.J., Badiga S., Kabagambe E.K., Azuero A., Alvarez R.D., Johanning G.L., Partridge E.E. A dietary pattern associated with LINE-1 methylation alters the risk of developing cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Prev Res*. 2012;5(3):385–392. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0387.
29. Tomita L.Y., Filho A.L., Costa M.C., Andreoli M.A. A., Villa L.L., Franco E.L., Cardoso M.A. Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *Int J Cancer*. 2010;126(3):703–714. https://doi.org/10.1002/ijc.24793.
30. Semenov D.M. Trigger factors that determine the clinical course of papilomavirus infection in women with cervical pathology. *Ohrana materinstva i detstva = Protection of Motherhood and Childhood*. 2006;8(2):98–106. (In Russ.) Available at: https://www.elib.vsmu.by/bitstream/123/7763/1/omd_2006_2_98-106.pdf.
31. Dolgushina V.F., Abramovskich O.S. Prevalence of various human papillomavirus genotype in cervix uteri disease. Akusherstvo i ginekologija = Obstetrics and gynecology. 2011;4;69-74. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Rasprostranennost-razlichnyh-genotipov-virusa-papillomy-cheloveka-pri-patologii-sheiki-matki.html.

Вклад авторов:

Дизайн исследования – **Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е.**
Написание текста – **Анохова Л.И.**
Анализ и обработка результатов – **Белозерцева Е.П., Маслова Т.М.**
Обзор литературы – **Маслова Т.М., Белозерцева Е.П.**
Редактирование – **Маслова Т.М.**

Contribution of authors:

Study design – **Lyudmila I. Anokhova, Tatyana Ye. Belokrinitskaya**
Text development – **Lyudmila I. Anokhova**
Analysis and processing of results – **Yevgeniya P. Belozertseva, Tatyana M. Maslova**
Literature review – **Tatyana M. Maslova, Yevgeniya P. Belozertseva**
Editing – **Tatyana M. Maslova**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval

Информация об авторах:

Анохова Людмила Ильинична, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; milaanokh@yandex.ru
Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; tanbell24@mail.ru
Белозерцева Евгения Петровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; belev.chita@mail.ru
Маслова Татьяна Марковна, студент 6-го курса педиатрического факультета, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; tanya.maslova@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila I. Anokhova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists,, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; milaanokh@yandex.ru
Tatyana Ye. Belokrinitskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; tanbell24@mail.ru
Yevgeniya P. Belozertseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; belev.chita@mail.ru
Tatyana M. Maslova, 6th Year Student, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy; 39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia; tanya.maslova@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-207-215

Оригинальная статья / Original article

Эффективность монопрепарата, содержащего комбинацию ципрофлоксацина – орнидазола в лечении инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища

В.Ф. Беженарь[1], О.Л. Молчанов[2], И.В. Кукес[3]✉, ilyakukes@gmail.com, **А.А. Мезников[1], Л.А. Галиуллина[1], А.Ю. Зосимовский[1], А.Л. Позняк[2]**

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

[2] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

[3] Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская, д. 2, к. 1

Резюме

Введение. Инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания влагалища представляют серьезную проблему, стоящую перед акушерско-гинекологической наукой. Отдельно можно выделить две наиболее часто встречающиеся нозологические формы, а именно: бактериальный вагиноз (БВ) и неспецифический вагинит (НВ), терапевтическая стратегия в отношении которых требует уточнения и корректировки.

Цель. Провести сравнительный анализ лечения комбинированным препаратом Орцепол ВМ (ципрофлоксацин (500 мг) и орнидазол (500 мг)) с комбинацией монопрепаратов в аналогичной Орцеполу ВМ дозировке.

Материалы и методы. В качестве объекта сравнения была использована методика одновременного приема пациентками таблетированных форм ципрофлоксацина и орнидазола в виде монопрепаратов в аналогичной Орцеполу ВМ дозировке в 500 мг. В исследование были включены 64 пациентки с диагнозами «бактериальный вагиноз» или «неспецифический вагинит» или «декомпенсированный смешанный дисбиоз влагалища». Средний возраст пациенток составил 35,34 ± 5,95 лет. Пациентки были разделены на две группы: 1-я группа (n = 32) принимала комбинированный препарат Орцепол ВМ, 2-я (n = 32) – ципрофлоксацин и орнидазол двумя монопрепаратами. Препараты назначались пятидневным курсом 2 раза в сутки. Пациентки наблюдались у врача в течение двух визитов и одного дистанционного опроса на 30–45-й день после окончания лечения (второго визита).

Результаты. В обеих группах все пациентки полностью провели курс терапии антибактериальными препаратами. Нежелательных лекарственных реакций отмечено не было. В обеих группах отмечалось улучшение клинической симптоматики от первого ко второму визиту: дискомфорт, зуд, жжение, диспареуния, гиперемия слизистой на фоне нормализации лабораторных показателей состояния микробиоценоза влагалища. При этом лучшие результаты были выше в 1-й группе. У 4 (12,5%) пациенток из группы 1 и у 7 (21,9%) из группы 2 отмечалась манифестация микотического вагинита с формированием характерной клинической симптоматики на 4-й и 3-й дни лечения соответственно. По результатам сравнительного наблюдения в группе 1 (8 из 32 пациентов, 25%) и в группе 2 (9 из 32 пациентов, 28%) количество рецидивов после окончания терапии было равное. Средний день, на который проявлялся рецидив, составлял 12-й и 17-й после окончания терапии соответственно.

Заключение. Таким образом, применение препарата Орцепол ВМ показало бóльшую терапевтическую эффективность по сравнению с применением в аналогичных дозировках таблетированных форм ципрофлоксацина и орнидазола в монорежиме, что может быть объяснимо более выраженной приверженностью к лечению пациентов.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит, ципрофлоксацин, орнидазол, Орцепол ВМ

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Кукес И.В., Мезников А.А., Галиуллина Л.А., Зосимовский А.Ю., Позняк А.Л. Эффективность монопрепарата, содержащего комбинацию ципрофлоксацина – орнидазола в лечении инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища. *Медицинский совет*. 2021;(13):207–215. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-207-215.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of a monopreparation containing a combination of ciprofloxacin – ornidazole in the treatment of infectious-inflammatory and dysbiotic vagina diseases

Vitaly F. Bezhenar[1], Oleg L. Molchanov[2], Ilya V. Kukes[3]✉, ilyakukes@gmail.com, **Aleksandr A. Meznikov[1], Liana A. Galiullina[1], Aleksander Yu. Zosimovskiy[1], Alexey L. Poznyak[2]**

© Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Кукес И.В., Мезников А.А., Галиуллина Л.А., Зосимовский А.Ю., Позняк А.Л., 2021

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Prospect, St Petersburg, 195067, Russia
[3] International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia

Abstract
Introduction. Infectious inflammatory and dysbiotic diseases of the vagina represent a major concern facing obstetric and gynecological science. Individually, the two most common specific diseases can be distinguished, namely: bacterial vaginosis (BV) and nonspecific vaginitis (NV). The therapeutic strategy for these diseases requires a word of clarification and adjustment.
Objective. To conduct a comparative analysis of treatment with the combination drug Orcepol WM (ciprofloxacin (500 mg) and ornidazole (500 mg)) and a combination of monopreparations in a dosage form similar to Orcepol WM.
Materials and methods. As a comparison object, we used the method of simultaneous administration by patients of tablet forms of ciprofloxacin and ornidazole as mono-preparations in a dosage of 500 mg similar to Orcepol. The study included 64 patients with diagnoses of "bacterial vaginosis" or "nonspecific vaginitis" or "decompensated mixed vaginal dysbiosis". The average age of the patients was 35.34 ± 5.95 years. The patients were divided into two groups: group 1 (n = 32) received the combination drug Orcepol WM, group 2 (n = 32) received ciprofloxacin and ornidazole with two mono-preparations. The drugs were prescribed as a five-day course, two times a day. The patients were followed up by a doctor during two visits and one remote interview on day 30–45 after the end of treatment (visit 2).
Results. In both groups, all patients received a full course of antibacterial therapy. There were no adverse drug reactions. In both groups, there was an improvement in clinical symptoms from the first to the second visit: discomfort, itching, burning, dyspareunia, hyperemia of the mucous membrane against the background of normalization of laboratory findings of the vaginal microbiocenosis condition. At the same time, the best results were higher in group 1. Manifestation of mycotic vaginitis with the development of strong clinical symptomatology on days 3 and 4 of treatment respectively were recorded in 4 (12.5%) patients from group 1 and 7 (21.9%) from group 2. The results of comparative observation showed that the number of relapses after the end of therapy were the same in group 1 (8 out of 32 patients, 25%) and in group 2 (9 out of 32 patients, 28%). The relapse occurred on average day 12 and 17 after the end of therapy, respectively.
Conclusion. Thus, the use of Orcepol WM showed a greater therapeutic efficacy as compared to the use of tablet forms of ciprofloxacin and ornidazole in similar dosages as a single-drug administration, which can be explained by a stronger patients' adherence to the treatment.

Keywords: bacterial vaginosis, nonspecific vaginitis, ciprofloxacin, ornidazole, Orcepol WM

For citation: Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Kukes I.V., Meznikov A.A., Galiullina L.A., Zosimovskiy A.Yu., Poznyak A.L. The effectiveness of a monopreparation containing a combination of ciprofloxacin – ornidazole in the treatment of infectious-inflammatory and dysbiotic vagina diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):207–215. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-207-215.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания влагалища представляют серьезную проблему, стоящую перед акушерско-гинекологической наукой. Отдельной строкой можно выделить две наиболее часто встречающиеся нозологические формы, а именно: бактериальный вагиноз (БВ) и неспецифический вагинит (НВ) [1–5]. Данные заболевания актуальны и как самостоятельные единицы, и как патология, являющаяся базой для формирования таких заболеваний, как бессимптомная бактериурия, пиелонефриты, инфекционные осложнения хирургических вмешательств и родовспоможения [6–8].

Эпидемиологическая и клиническая значимость БВ и НВ определяется не только распространенностью и клиническими проявлениями данных заболеваний, но и с позиций взаимоотношения микроорганизмов, входящих в состав микроэкосистемы влагалища [9, 10].

Известно, что и в норме микробиологический пейзаж влагалища представлен более чем 300 видами микроорганизмов, в т. ч. и значимых для развития БВ и НВ [4, 11–13]. Важным является то, что выделить конкретного возбудителя затруднительно, и в этом плане актуальными являются именно комплексы микроорганизмов, ассоциированные с данными заболеваниями, в т. ч. с позиций отношения их к таким константам микроэкосистемы влагалища, как парциальное давление кислорода и углекислого газа, кислотность, осмолярность, биохимический состав влагалищной жидкости (ВЖ) [14–17].

Ассоциированная с БВ микрофлора, находясь в состоянии гиперколонизации и вызывая характерный симптомокомплекс заболевания, не исключает одновременного присутствия в микробном пейзаже влагалища микроорганизмов, относящихся к аэробной группе стрептококков, стафилококков, кишечной палочки. Взаимоотношения между этими группами микроорганизмов относятся к конкурентной категории. В свою очередь, данные микробиологические особенности определяют неоднозначность признаков заболевания как в лабораторном, так и в клиническом плане, что определяет проблемы гипер- и гиподиагностики и, соответственно, эффективность лечебных мероприятий [18, 19]. С этих позиций целесообразно

оптимизировать диагностический процесс результатами молекулярно-генетических исследований [20–24].

Терапевтическая стратегия инфекционно-воспалительной и дисбиотической патологий влагалища подразумевает использование на первом этапе этиотропных антибактериальных средств. Примечательно, что эффективные против ассоциированных с БВ микроорганизмов препараты группы 5-нитроимидазолового ряда не оказывают существенного воздействия на представителей, относящихся к аэробному кластеру микробиоты, а антибактериальная группа не подавляет колонизацию анаэробов. Таким образом, использование этиотропных препаратов, эффективных против одной группы микроорганизмов, может стать причиной развития другой суперинфекции вследствие лекарственной коррекции, конкурентных взаимоотношений или развития устойчивости к препаратам [25–28].

Одним из направлений терапии является местное вагинальное использование средств, относящихся к семейству поливалентных антисептических или комбинированных препаратов, имеющих определенную эффективность против основных групп возбудителей влагалищных инфекций [29–32]. К сожалению, местное лечение обладает скорее паллиативной эффективностью, что определяет частые рецидивы заболевания.

Другим направлением является полипрагматический подход, заключающийся в назначении узконаправленных антибактериальных, антимикотических и противопротозойных средств, эффективных в отношении конкретных групп микроорганизмов [33–35].

Конечно, подобная терапевтическая стратегия не подразумевает отсутствия эффекта от лечения, но она менее комплаентна для пациента в плане одновременного приема нескольких таблетированных форм лекарственных средств, соблюдения кратности приема и дозы препарата. По этим причинам многие предпочитают прием одной комплексной лекарственной формы, способной эффективно справиться со всеми основными группами патогенов, не оказывая негативного влияния на общее состояние организма.

Целью настоящего исследования был сравнительный анализ лечения комбинированным препаратом Орцепол ВМ (ципрофлоксацин (500 мг) и орнидазол (500 мг)). В качестве объекта сравнения была использована методика одновременного приема пациентками таблетированных форм ципрофлоксацина и орнидазола в виде монопрепаратов в аналогичной Орцеполу ВМ дозировке 500 мг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное нерандомизированное исследование включены 64 пациентки с диагнозами «бактериальный вагиноз» или «неспецифический вагинит» или «декомпенсированный смешанный дисбиоз влагалища». Выборка пациентов осуществлялась в возрастном диапазоне 18–49 лет. Средний возраст пациенток составил 35,34 ± 5,95 лет. Пациентки были разделены на две группы: группа 1 (n = 32) – пациентки (19–46 лет), получавшие комбинированный препарат Орцепол ВМ, группа 2 (n = 32) – пациентки (21–44 года), получавшие ципрофлоксацин и орнидазол двумя монопрепаратами. Препараты назначались пятидневным курсом 2 раза в сутки.

Критериями включения явились возраст женщин (от 18 до 49 лет), наличие признаков воспалительного или дисбиотического поражения влагалища и вульвы, позволивших поставить диагноз «вульвовагинит» (МКБ 10: Т76.8 – другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы, N89.8 – неспецифический вагинит), отсутствие значимой соматической патологии (сахарный диабет, ожирение, аутоиммунные системные заболевания, инфекции мочевыводящих путей) и подписанное пациенткой письменное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились возраст менее 18 и более 49 лет, наличие ИППП, повышенная чувствительность к препарату или его индивидуальная непереносимость, тяжелая экстрагенитальная патология (сахарный диабет, ожирение, системные аутоиммунные заболевания, инфекции мочевыводящих путей), отказ от участия в исследовании.

Способы оценки эффективности фармакотерапии состояли из оценки объективного клинического статуса пациенток (жалобы, данные физикального осмотра), а также из результатов лабораторных исследований.

Пациентки наблюдались у врача в течение двух визитов и одного дистанционного опроса на 30–45-й день после окончания лечения (второго визита).

В первый визит (В1) проводились сбор анамнеза, жалоб пациента, гинекологический осмотр, забор материла с последующим проведением лабораторных исследований. Биоматериал для микроскопического, микробиологического анализа отбирался на приеме у врача (соскоб слизистой оболочки верхней трети влагалища).

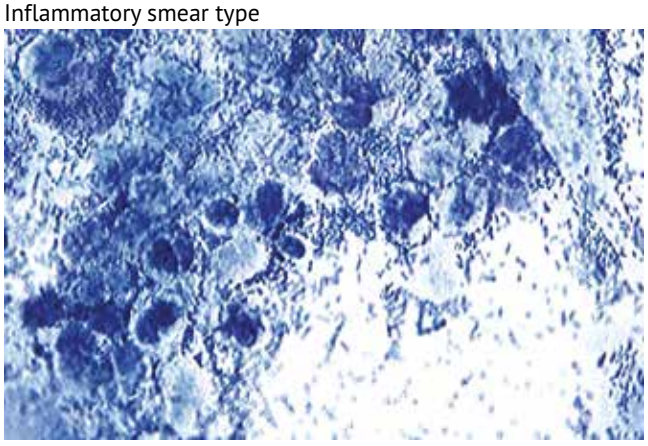
Второй визит (В2) проводился через 12–19 дней от начала лечения. Оценивалась эффективность терапии на основании динамики клинической симптоматики и лабораторных исследований, приверженность пациенток к терапии, переносимость, наличие или отсутствие нежелательных явлений (НЯ).

Третий визит (В3) осуществлялся дистанционно, выяснялось наличие или отсутствие рецидива. С помощью метода анкетирования оценивалась субъективная удовлетворенность лечением, динамика снижения симптомов, удобство применения препарата в монорежиме или в комбинации монопрепаратов. Оценка проводилась по каждому из 3 вопросов с использованием 5-балльной шкалы, где 0 – наименьший балл оценки, а 5 – максимальная степень оценки. Поводили определение среднего балла по каждому вопросу в группе 1 и 2.

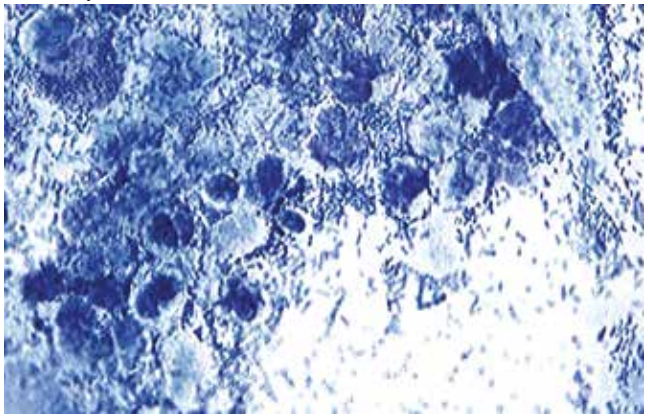
РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании проведенной диагностики в группе 1 на В1 у 5 из 32 (15,6%) пациенток отмечался БВ, у 22 (68,8%) – НВ, а у 5 (15,6%) – декомпенсированный смешанный дисбиоз влагалища (ДСД). Подобная оценка состояния микробиоты влагалища производилась на основании результатов лабора-

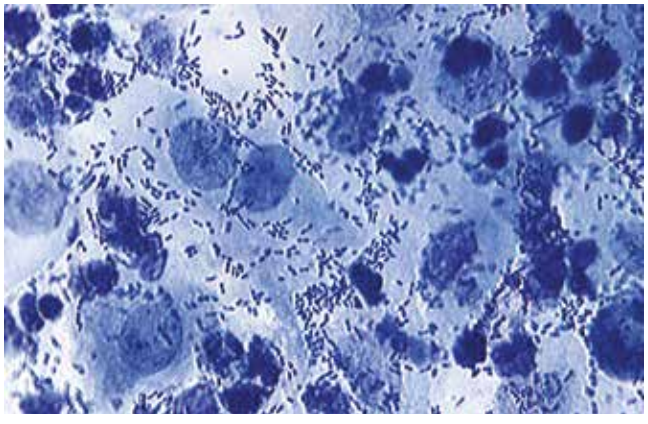
● ***Рисунок 1.*** Влагалищный мазок. Окраска метиленовым синим. Увеличение х 900. Бактериальный вагиноз. Полиморфная микрофлора. Воспалительный тип мазка
● ***Figure 1.*** Vaginal smear. Methylene blue staining. x900 magnification. Bacterial vaginosis. Polymorphic microflora. Inflammatory smear type



● ***Рисунок 2.*** Влагалищный мазок. Окраска метиленовым синим. Увеличение х 900. Бактериальный вагиноз. Клетки поверхностного слоя влагалищного эпителия. Ключевая клетка
● ***Figure 2.*** Vaginal smear. Methylene blue staining. x900 magnification. Bacterial vaginosis. Superficial squamous flat cells. Key cell



● ***Рисунок 3.*** Влагалищный мазок. Окраска метиленовым синим. Увеличение х 900. Неспецифический вагинит. Воспалительный тип мазка. Преимущественно кокковая флора – стрептококки, стафилококки
● ***Figure 3.*** Vaginal smear. Methylene blue staining. x900 magnification. Nonspecific vaginitis. Inflammatory type of smear. Predominantly coccal flora: streptococci, staphylococci



торных исследований. В группе 2 распределение диагнозов выглядело следующим образом: БВ – у 6 из 32 (18,75%) пациенток, НВ – у 20 (62,5%) и ДСД – у 6 (18,75%).

Подобная трактовка молекулярно-генетического исследования была обусловлена тем, что при исследовании влагалищного биоценоза наряду с одновременно ассоциированными с БВ микроорганизмами в соизмеримом, диагностически значимом количестве были детектированы и представители аэробной группы, значимое присутствие которых определяло развитие умеренно выраженной воспалительной реакции как в клиническом, так и в лабораторном аспектах.

Со стороны влагалищного мазка определялось умеренно выраженная лейкоцитарная реакция. Количество полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов (ПМНЛ) превышало 10 в поле зрения с участками скоплений до 20–30–50. Микроскопически детектировалось выраженное преобладание кокковой микрофлоры при умеренно выраженной адгезии к эпителиальным клеткам, которые представлены на *рис. 1*.

У тех пациенток, которым был поставлен диагноз «бактериальный вагиноз», во влагалищном мазке определялась обильная полиморфная флора, ключевые клетки. Количество ПМНЛ не превышало нормальных значений, а именно 0–2–4 до 10 в поле зрения, что представлено на *рис. 2*.

Клинически диагноз «бактериальный вагиноз» выставлялся на основании присутствия признаков тетрады Амсел – обильных жидких выделений, имеющих характерный «рыбный» запах, наличия ключевых клеток во влагалищном мазке. Практически все пациентки предъявляли жалобы на дискомфорт во влагалище. При БВ методом ПЦР детектировались представители характерной микробиологической ассоциации: *Gardnerella vaginalis, Eubacterium spp., Megasphaera spp., Mobiluncus spp., Atopobium vaginae*.

НВ характеризовался более выраженной клинической симптоматикой. Практически всех пациенток беспокоили выраженный зуд, жжение, диспареуния и гнойные выделения из влагалища. При этом во влагалищном мазке отмечалась выраженная воспалительная реакция с фагоцитарной активностью ПМНЛ в отношении патогенных микроорганизмов, что представлено на *рис. 3*.

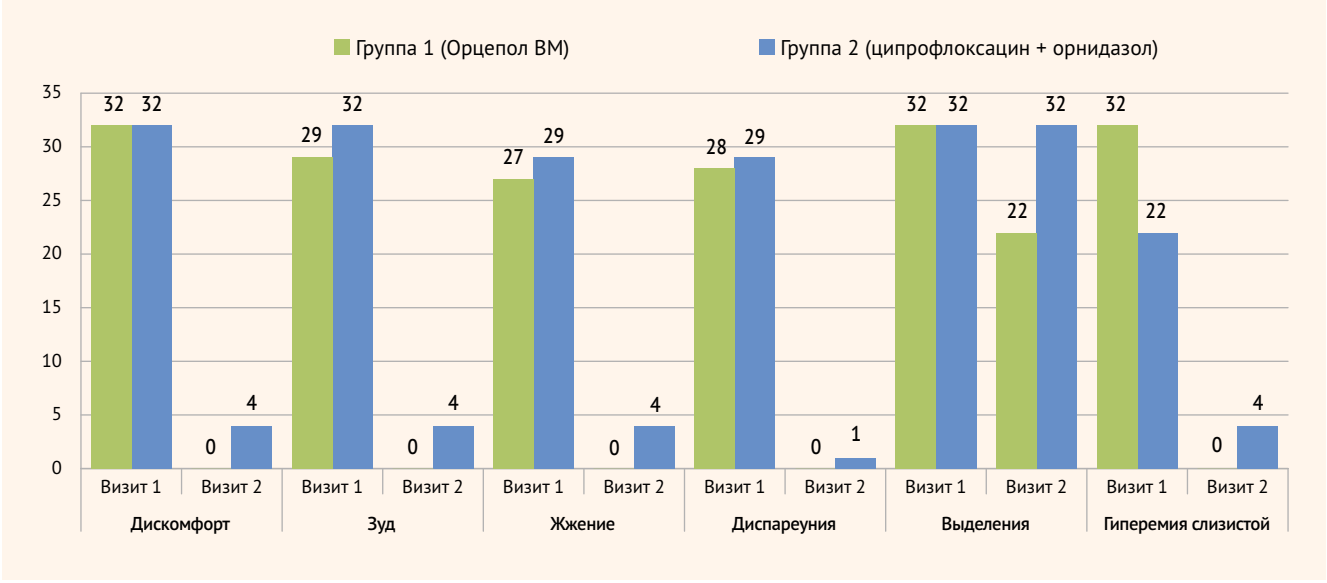
Соответственно при НВ молекулярно-генетическое исследование указывало на присутствие таких представителей аэробной микрофлоры, как *Enterobacterium spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp.*

В обеих выделенных группах все пациентки полностью провели курс терапии антибактериальными препаратами. Динамика клинических симптомов у пациентов на В1 и В2 в группах представлена на *рис. 4*.

Таким образом, отмечается сохранение симптомов на В2 в группе 2 (ципрофлоксацин + орнидазол в монопрепаратах) относительно группы 1 (Орцепол ВМ) к В1. Данные представлены в *табл. 1*. У всех пациенток в обеих группах на В2 отмечаются отсутствие pH более 4,5 и ключевых клеток в образцах.

Сохранение клинических признаков, а также характера выделений может быть связано в том числе с более

● ***Рисунок 4.*** Количество пациенток, у которых отмечались различные клинические симптомы в двух группах на первом и втором визитах (n = 64)
● ***Figure 4.*** The number of patients who had different clinical symptoms in two groups at Visits 1 and 2 (n = 64)



● ***Таблица 1.*** Сравнение количества симптомов, которые наблюдались в группе 2, по отношению к количеству симптомов в группе 1 на В2, %
● ***Table 1.*** Comparison of the number of symptoms that were observed in group 2 as compared to the number of symptoms in group 1 on B2, %

Симптом	%
Дискомфорт	+12,5
Зуд	+12,5
Жжение	+13,8
Диспареуния	+3,4
Гиперемия слизистой	+18,2

низкой комплаентностью лечения пациенток в группе 2. Так, результаты субъективной оценки пациенток посредством анкетирования по трем вопросам «Насколько Вы удовлетворены лечением?», «Насколько Вы удовлетворены скоростью снижения симптомов?» и «Насколько Вы удовлетворены удобством применения препарата или комбинации монопрепаратов?» показали, что в среднем меньше баллов по всем трем вопросам было набрано именно в группе 2. Данные представлены в *табл. 3* (по баллам) и на *рис. 5* (в %), где 5 баллов (наивысшая оценка) соответствовали 100%.

Важнейшим критерием эффективности лечения следует отметить низкую частоту рецидивов после проведенного курса фармакотерапии на 45–60-й день от начала лечения. Данный критерий оценивался на В3. По результатам сравнительного наблюдения показано, что в группах 1 и 2 (8 (25%) и 9 (28%) пациентов соответственно) количество рецидивов было равным. Средний день, на который проявлялся рецидив, составлял соответственно 12-й и 17-й после окончания терапии. Клиническая характеристика симптомов при рецидивах представлена в *табл. 3*.

● ***Таблица 2.*** Структура ответов пациенток по субъективной удовлетворенности лечением на основании анкетирования по 3 вопросам и 5-балльной шкале оценки
● ***Table 2.*** The patients' responses pattern by subjective satisfaction with treatment based on a 3-questions questionnaire survey and a 5-point ranking scale

Вопрос	Группа 1 (Орцепол ВМ)	Группа 2 (ципрофлоксацин + орнидазол)
Насколько Вы удовлетворены лечением?	4,7	3,8
Насколько Вы удовлетворены скоростью снижения симптомов?	4,5	4,1
Насколько Вы удовлетворены удобством применения препарата или комбинации монопрепаратов?	5	4

Что касается безопасности и переносимости препаратов, то нежелательных лекарственных реакций отмечено не было. У 4 (12,5%) пациенток в 1-й группе и у 7 (21,9%) во 2-й отмечалась манифестация микотического вагинита с формированием характерной клинической симптоматики на 4-й и 3-й дни лечения соответственно.

Следует отметить, что первоначально при молекулярно-генетическом исследовании присутствия *C. albicans* в диагностическом материале не было установлено. Очевидно, что основной причиной обострения кандидозной инфекции явилось использование антибактериальных препаратов.

Подобное нежелательное явление потребовало назначения антимикотической терапии. Использовался системно флуконазол в капсулах в дозе 150 мг 3 раза с интервалом в 24 ч и вагинально крем клотримазол 2% в течение 6 дней.

Вторым этапом терапии стало восстановление пула нормальных ацидофильных микроорганизмов, которое включа-

● ***Рисунок 5.*** Структура ответов пациенток по субъективной удовлетворенности лечением на основании анкетирования по 3 вопросам и 5-балльной шкале оценки из расчета, что 5 баллов – это 100% (в %)
● ***Figure 5.*** The patients' responses pattern by subjective satisfaction with treatment based on a 3-question questionnaire survey and a 5-point ranking scale on the basis that 5 points account for 100% (%)

ло назначение 10-дневного курса свечей Ацилакт и гелевой буферной системы, модулирующей осмолярность и кислотность влагалищной жидкости. Препараты вводились одновременно вагинально на ночь. Подобное сочетание пробиотического средства со средством, модулирующим кислотность и осмолярность ВЖ, благоприятно сказывается на колонизационной активности ацидофильных микроорганизмов. Целесообразность подобного использования пробиотических препаратов в качестве средства реабилитации микроэкосистемы влагалища хорошо известна [36–38].

Исходя из полученных результатов, следует вывод, что определение во влагалищном мазке наряду с обильной полиморфной грамвариабельной микрофлорой признаков воспалительной реакции требует молекулярно-генетического учета присутствия представителей аэробной и анаэробной групп микроорганизмов с определением последующей терапевтической коррекции микроэкосистемы влагалища. В этом плане целесообразно одновременное использование препаратов эффективных антибиотиков и средств группы 5-нитроимидазола. Одновременное присутствие *C. albicans* подразумевает проведение профилактики суперинфекции антимикотическими препаратами. Второй этап терапии подразумевает трансплантацию пробиотиков ацидофильной микрофлоры с одновременной коррекцией кислотности и осмолярности ВЖ.

● ***Таблица 3.*** Структура симптомов, встречаемых в группе при рецидивах (n = 17)
● ***Table 3.*** Structure of symptoms in relapses encountered in the group (n = 17)

Симптом	Группа 1 (Орцепол ВМ)	Группа 2 (Ципрофлоксацин + орнидазол)
Зуд	6	9
Жжение	5	8
Дискомфорт	8	9
Диспареуния	8	9
Выделения	8	9

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Орцепол ВМ продемонстрировал терапевтическую эквивалентность в достижении целевых клинических и микробиологических результатов с монопрепаратами ципрофлоксацина и орнидазола. Целесообразно применение препарата Орцепол ВМ для терапии дисбиозов влагалища, связанных с одновременным присутствием бактерий анаэробной и аэробной групп, при БВ и НВ с позиций клинической эффективности, особенно с точки зрения комплаентности препарата.

Субъективная удовлетворенность пациенток лечением препаратом Орцепол ВМ выше по сравнению с одновременным назначением в монорежиме ципрофлоксацина и орнидазола, что повышает комплаентность и эффективность лечения.

Применение антибактериальных препаратов может приводить к изменению структуры микробиоценоза, что в ряде случаев требует его коррекции антимикотическими препаратами и пробиотиками.

Поступила / Received 03.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2021
Принята в печать / Accepted 18.08.2021

Список литературы

1. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010;(2):32–34. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/2/031726-6122201028.
2. Кира Е.Ф. *Бактериальный вагиноз*. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 472 с.
3. Менухова Ю.Н. Бактериальный вагиноз: этиопатогенез, клинико-лабораторные особенности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;62(4):79–87. https://doi.org/10.17816/JOWD62479-87.
4. Ширева Ю.В., Сандакова Е.А., Карпунина Т.И. Неспецифический аэробный вагинит – «новое» или «старое» заболевание? (обзор). *Медицинский альманах.* 2010;(4):164–168. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=15321107.
5. Donders G.G. Definition and Classification of Abnormal Vaginal Flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):355–373. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.01.002.
6. Curtis A.H. A Motile Curved Anaerobic Bacillus in Uterine Discharges. *J Infect Dis.* 1913;12(1):165–169.
7. Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does Bacterial Vaginosis Cause Pelvic Inflammatory Disease? *Sex Transm Dis.* 2013;40(2):117–122. https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b.
8. Donati L., Di Vico A., Nucci M., Quagliozzi L., Spagnuolo T., Labianca A. et al. Vaginal Microbial Flora and Outcome of Pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(4):589–600. https://doi.org/10.1007/s00404-009-1318-3.

9. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The Global Epidemiology of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):505–523. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.006.
10. Machado A., Cerca N. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2015;212(12): 1856–1861. https://doi.org/10.1093/infdis/jiv338.
11. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. В: Будников Г.К. (ред.). *Проблемы аналитической химии. Т. 11. Химический анализ в медицинской диагностике.* М.: Наука, 2010. С. 293–368. Режим доступа: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_31751#1.
12. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии. *Гинекология.* 2002;4(4):189–196. Режим доступа: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27476.
13. Hardy L., Jespers V., Abdellati S., De Baetselier I., Mwambarangwe L., Musengamana V. et al. A Fruitful Alliance: the Synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in Bacterial Vaginosis-Associated Biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487–491. https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052475.
14. Доброхотова Ю.Э., Затикян Н.Г. Микроэкология и защитные механизмы влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2007;(2):10–12. Режим доступа: https://www.gynecology.su/jour/article/view/193.
15. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Анкирская А.С. Вагинальная микоэкосистема влагалища в норме и при патологии. *Гинекология.* 2009;11(3):4–6. Режим доступа: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28015.
16. Gorodeski G.I., Hopfer U., Liu C.C., Margles E. Estrogen Acidifies Vaginal pH by Up-Regulation of Proton Secretion via the Apical Membrane of Vaginal-Ectocervical Epithelial Cells. *Endocrinology.* 2005;146(2):816–824. https://doi.org/10.1210/en.2004-1153.
17. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a Polymicrobial Endometrial Biofilm in Patients with Bacterial Vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997.
18. Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И., Чулкова Е.А., Аракелян Л.А. Биопленки при бактериальном вагинозе. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013;7(2):34–36. Режим доступа: https://www.gynecology.su/jour/article/view/19.
19. Плахова К.И., Гомберг М.А., Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н., Говорун В.М. Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального вагиноза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2007;(5)59–63. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=9957325.
20. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р., Гомберг М.А., Минкина Г.Н. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин.* 2-е изд. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2019. 56 с. Режим доступа: https://minzdrav.midural.ru/uploads/19.pdf.
21. Назарова В.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., Савичева А.М. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017;66(4):57–67. https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67.
22. Mittal V., Jain A., Pradeep Y. Development of Modified Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis at Peripheral Health Centres in Developing Countries. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(5):373–377. https://doi.org/10.3855/jidc.1625.
23. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1899–1911. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043802.
24. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Romero R. The Vaginal Microbiome: New Information about Genital Tract Flora Using Molecular Based Techniques. *BJOG.* 2011;118(5):533–549. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
25. Буданов П.В., Мусаев З.М., Асланов А.Г. Современные принципы терапии бактериального вагиноза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012;11(2):58–62. Режим доступа: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2012/tom-11-nomer-2/9239.
26. Ferris M.J., Masztal A., Aldridge K.E., Fortenberry J.D., Fidel P.L. Jr, Martin D.H. Association of *Atopobium vaginae*, A Recently Described Metronidazole Resistant Anaerobe, with Bacterial Vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2004;4:5. https://doi.org/10.1186/1471-2334-4-5.
27. Wilson J. Managing Recurrent Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Infect.* 2004;80(1):8–11. https://doi.org/10.1136/sti.2002.002733.
28. Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. *Акушерство и гинекология.* 2018;(3):150–156. https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.150-156.
29. Кира Е.Ф., Гайтукиева Р.А., Беженарь В.Ф., Савичева А.М., Артымук Н.В., Муслимова С.З. Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов полижинакс и тержинан при лечении аэробного вагинита. *Гинекология.* 2009;11(1):13–17. Режим доступа: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27983/.
30. Кира Е.Ф., Гамирова Е.В., Гайукиева Р.А., Белякина И.В. Результаты рандомизированного исследования эффеективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология.* 2010;(6):123–129. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Rezultaty-randomizirovannogo-issledovaniya-effektivnosti-i-bez-opasnosti-hlorgeksidina-i-metronidazola-pri-lechenii-bakterialnogo-vaginoza.html.
31. Verstraelen H., Verhelst R., Roelens K., Temmerman M. Antiseptics and Disinfectants for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review. *BMC Infect Dis.* 2012;12:148. https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-148.
32. Аполихина И.А., Эфендиева З.Н. Современные направления в лечении бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология.* 2019;(12):167–173. https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.167-172.
33. Sobel J.D., Reichman O., Misra D., Yoo W. Prognosis and Treatment of Desquamative Inflammatory Vaginitis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):850–855. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182117c9e.
34. Mason M.J., Winter A.J. How to Diagnose and Treat Aerobic and Desquamative Inflammatory Vaginitis. *Sex Transm Infect.* 2017;93(1):8–10. https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052406.
35. Tempera G., Furneri P.M. Management of Aerobic Vaginitis. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(4):244–249. https://doi.org/10.1159/000314013.
36. Кира Е.Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекеций влагалища. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010;(5):33–39. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/5/031726-6122201057.
37. Кира Е.Ф., Душкина Е.А., Бадикова Н.С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции. *Акушерство и гинекология.* 2013;(3):102–106. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Biologicheskaya-rol-kislotnosti-vlagalisha-Mehanizmy-stabilnosti-i-metody-korrekcii.html.
38. Кира Е.Ф., Пекарев О.Г., Молчанов О.Л., Мальцева Л.И., Аксененко В.А., Селихова М.С. и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазола плюс пробиотик. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Акушерство и гинекология.* 2016;(9):87–93. https://doi.org/10.18565/aig.2016.9.87-93.

References

1. Gomberg M.A. Bacterial Vaginosis and New Infections Associated with It. *Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2010;(2):32–34. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/2/031726-6122201028.
2. Kira E.F. *Bacterial Vaginosis.* Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2012. 472 p. (In Russ.).
3. Menukhova Y.N. Bacterial Vaginosis: Etiopathogenesis, Clinical and Laboratory Features. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2013;62(4):79–87. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/JOWD62479-87.
4. Shireva Yu.V., Sandakova E.A., Karpunina T.I. Nonspecific Aerobic Vaginitis – New or Old Disease? (overview). *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac.* 2010;(4):164–168. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=15321107.
5. Donders G.G. Definition and Classification of Abnormal Vaginal Flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):355–373. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.01.002.
6. Curtis A.H. A Motile Curved Anaerobic Bacillus in Uterine Discharges. *J Infect Dis.* 1913;12(1):165–169.
7. Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does Bacterial Vaginosis Cause Pelvic Inflammatory Disease? *Sex Transm Dis.* 2013;40(2):117–122. https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b.
8. Donati L., Di Vico A., Nucci M., Quagliozzi L., Spagnuolo T., Labianca A. et al. Vaginal Microbial Flora and Outcome of Pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(4):589–600. https://doi.org/10.1007/s00404-009-1318-3.
9. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The Global Epidemiology of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):505–523. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.006.
10. Machado A., Cerca N. Influence of Biofilm Formation by *Gardnerella vaginalis* and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1856–1861. https://doi.org/10.1093/infdis/jiv338.
11. Osipov G.A. Chromato-Mass-Spectrometric Analysis of Microorganisms and Their Communities in Clinical Samples for Infections and Dysbiosis. In: Budnikov G.K. (ed.). *Analytical Chemistry Problems. Vol. 11. Chemical Analysis in Medical Diagnostics.* Moscow: Nauka, 2010, pp. 293–368. (In Russ.). Available at: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_31751#1.
12. Uvarova E.V., Sultanova F.Sh. The Vagina as a Microecosystem in Norma and in Inflammatory Processes of Various Genital Etiologies. *Ginekologiya = Gynecology (Russia).* 2002;4(4):189–196. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27476.
13. Hardy L., Jespers V., Abdellati S., De Baetselier I., Mwambarangwe L., Musengamana V. et al. A Fruitful Alliance: the Synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in Bacterial Vaginosis-Associated Biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487–491. https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052475.

14. Dobrokhotova Yu.E., Zatikyan N.G. Microecology and Defense Mechanisms of the Vagina. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2007;(2):10–12. (In Russ.) Available at: https://www.gynecology.su/jour/article/view/193.
15. Prilepskaya V.N., Bayramova G.R., Ankirskaya A.S. Vaginal mycoecosystem of the vagina in health and disease. *Ginekologiya = Gynecology (Russia).* 2009;11(3):4–6. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28015.
16. Gorodeski G.I., Hopfer U., Liu C.C., Margles E. Estrogen Acidifies Vaginal pH by Up-Regulation of Proton Secretion via the Apical Membrane of Vaginal-Ectocervical Epithelial Cells. *Endocrinology.* 2005;146(2):816–824. https://doi.org/10.1210/en.2004-1153.
17. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a Polymicrobial Endometrial Biofilm in Patients with Bacterial Vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997.
18. Berezovskaya E.S., Makarov I.O., Gomberg M.A., Borovkova E.I., Chulkova E.A., Arakelyan L.A. Biofilm Formation at the Bacterial Vaginosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2013;7(2):34–36. (In Russ.) Available at: https://www.gynecology.su/jour/article/view/19.
19. Plakhova K.I., Gomberg M.A., Atroshkina M.E., Ilyina E.N., Govorun V.M. The Role of *Atopobium vaginae* in Recurrent Bacterial Vaginosis. *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2007;(5)59–63. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=9957325.
20. Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A., Bayramova G.R., Gomberg M.A., Minkina G.N. et al. *Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diseases Accompanied by Pathological Discharge from the Genital Tract of Women.* 2nd ed. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2019. 56 p. (In Russ.) Available at: https://minzdrav.midural.ru/uploads/19.pdf.
21. Nazarova V.V., Shipitsyna E.V., Gerasimova E.N., Savicheva A.M. Criteria for Diagnosis of Bacterial Vaginosis Using the Test Femoflor-16. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(4):57–67. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67.
22. Mittal V., Jain A., Pradeep Y. Development of Modified Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis at Peripheral Health Centres in Developing Countries. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(5):373–377. https://doi.org/10.3855/jidc.1625.
23. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1899–1911. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043802.
24. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P., Romero R. The Vaginal Microbiome: New Information about Genital Tract Flora Using Molecular Based Techniques. *BJOG.* 2011;118(5):533–549. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
25. Budanov P.V., Musaev Z.M., Aslanov A.G. Modern Principles of Therapy for Bacterial Vaginosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2012;11(2):58–62. (In Russ.) Available at: https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2012/tom-11-nomer-2/9239.
26. Ferris M.J., Masztal A., Aldridge K.E., Fortenberry J.D., Fidel P.L. Jr, Martin D.H. Association of *Atopobium vaginae*, A Recently Described Metronidazole Resistant Anaerobe, with Bacterial Vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2004;4:5. https://doi.org/10.1186/1471-2334-4-5.
27. Wilson J. Managing Recurrent Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Infect.* 2004;80(1):8–11. https://doi.org/10.1136/sti.2002.002733.
28. Pustotina O.A. Bacterial Vaginosis: Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and Prevention. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(3):150–156. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.150-156.
29. Kira E.F., Gaytukieva R.A., Bezhenar V.F., Savicheva A.M., Artymuk N.V., Muslimova S.Z. Multicenter, Controlled, Randomized, Comparative Study of the Efficacy and Safety of the Use of Polygynax and Terginan in the Treatment of Aerobic Vaginitis. *Ginekologiya = Gynecology (Russia).* 2009;11(1):13–17. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27983/.
30. Kira E.F., Gamirova E.V., Gayukieva R.A., Belyakina I.V. Results of a Randomized Study of the Efficacy and Safety of Chlorhexidine and Metronidazole in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2010;(6):123–129. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Rezultaty-randomizirovannogo-issledovaniya-effektivnosti-i-bez-opasnosti-hlorgeksidina-i-metronidazola-pri-lechenii-bakterialnogo-vaginoza.html.
31. Verstraelen H., Verhelst R., Roelens K., Temmerman M. Antiseptics and Disinfectants for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review. *BMC Infect Dis.* 2012;12:148. https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-148.
32. Apolikhina I.A., Efendieva Z.N. Modern Trends in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(12):167–173. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.167-172.
33. Sobel J.D., Reichman O., Misra D., Yoo W. Prognosis and Treatment of Desquamative Inflammatory Vaginitis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):850–855. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182117c9e.
34. Mason M.J., Winter A.J. How to Diagnose and Treat Aerobic and Desquamative Inflammatory Vaginitis. *Sex Transm Infect.* 2017;93(1):8–10. https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052406.
35. Tempera G., Furneri P.M. Management of Aerobic Vaginitis. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(4):244–249. https://doi.org/10.1159/000314013.
36. Kira E.F. The Role of Probiotics in the Treatment of Vaginal Infections. *Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2010;(5):33–39. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/5/031726-6122201057.
37. Kira E.F., Dushkina E.A., Badikova N.S. The Biological Role of Vaginal Acidity. Stability Mechanisms and Correction Methods. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2013;(3):102–106. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Biologicheskaya-rol-kislotnosti-vlagalisha-Mehanizmy-stabilnosti-i-metody-korrekcii.html.
38. Kira E.F., Pekarev O.G., Molchanov O.L., Maltseva L.I., Aksenenko V.A., Selikhova M.S. et al. Comparative Analysis of the Efficacy and Safety of Parallel or Sequential Combination of Metronidazole with Lactic Acid and a two-Stage Method of Metronidazole plus Probiotic. Multicenter Randomized Controlled Trial. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(9):87–93. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2016.9.87-93.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Беженарь В.Ф., Кукес И.В., Молчанов О.Л., Зосимовский А.Ю., Позняк А.Л.**
Написание текста – **Кукес И.В., Мезников А.А., Галиуллина Л.А., Беженарь В.Ф.**
Обзор литературы – **Кукес И.В., Мезников А.А.**
Перевод на английский язык – **Зосимовский А.Ю., Кукес И.В.**
Анализ материала – **Кукес И.В., Зосимовский А.Ю.**
Статистическая обработка – **Кукес И.В., Позняк А.Л., Зосимовский А.Ю.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vitaly F. Bezhenar, Ilya V. Kukes, Oleg L. Molchanov, Aleksander Yu. Zosimovskiy, Alexey L. Poznyak**
Text development – **Ilya V. Kukes, Aleksandr A. Meznikov, Liana A. Galiullina, Vitaly F. Bezhenar**
Literature review – **Ilya V. Kukes, Aleksandr A. Meznikov**
Translation into English – **Aleksander Yu. Zosimovskiy, Ilya V. Kukes**
Material analysis – **Ilya V. Kukes, Aleksander Yu. Zosimovskiy**
Statistical processing – **Ilya V. Kukes, Alexey L. Poznyak, Aleksander Yu. Zosimovskiy**

Согласие пациен*тов* на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Беженарь Виталий Фёдорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии; руководитель клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; https://orcid.org/0000-0002-7807-4929; bez-vitaly@yandex.ru

Молчанов Олег Леонидович, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии , Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; https://orcid.org/0000-0002-4407-1543; moleg700@mail.ru

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., врач – клинический фармаколог, иммунолог, руководитель научно-клинического отдела, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская, д. 2, к. 1; https://orcid.org/0000-0003-1449-8711; ilyakukes@gmail.com

Мезников Александр Александрович, врач – акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; https://orcid.org/0000-0002-6480-6375; Alexm2103@mail.ru

Галиуллина Лиана Айдаровна, врач – акушер-гинеколог обсервационного отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; https://orcid.org/0000-0002-3154-9157; galiullinamil@mail.ru

Зосимовский Александр Юрьевич, к.м.н., доцент кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; https://orcid.org/0000-0003-2607-457X; azosimovskiy@mail.ru

Позняк Алексей Леонидович, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; https://orcid.org/0000-0002-0493-8667; madlen2465@mail.ru

Information about the authors:

Vitaly F. Bezhenar, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology; Head of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7807-4929; bez-vitaly@yandex.ru

Oleg L. Molchanov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Prospekt, St Petersburg, 197022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4407-1543; moleg700@mail.ru

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Immunologist, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1449-8711; ilyakukes@gmail.com

Aleksandr A. Meznikov, Obstetrician-Gynecologist, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6480-6375; Alexm2103@mail.ru

Liana A. Galiullina, Obstetrician-Gynecologist, Observational Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3154-9157; galiullinamil@mail.ru

Aleksander Yu. Zosimovskiy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2607-457X; azosimovskiy@mail.ru

Alexey L. Poznyak, Dr. Sci. (Med.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Prospect, St Petersburg, 195067, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0493-8667; madlen2465@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-216-222

Оригинальная статья / Original article

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с вирусом папилломы человека, в условиях йодного дефицита

И.В. Сахаутдинова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-2908-8275, akgin1@bashgmu.ru
А.У. Хамадьянова[1], https://orcid.org/0000-0001-6197-195X, Khamadyanova76@mail.ru
Р.Б. Балтер[1], https://orcid.org/0000-0001-6724-0066, r.b.balter@samsmu.ru
Т.В. Иванова[2], https://orcid.org/0000-0002-6153-7456, t.v.ivanova@samsmu.ru
А.Р. Ибрагимова[2], https://orcid.org/0000-0002-3676-6935, a.r.ibragimova@samsmu.ru
[1] Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3
[2] Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме
Введение. Рак шейки матки занимает одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний женского населения в условиях дефицита йода на территории Республики Башкортостан. Причиной возникновения принято считать развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN), ассоциированной с высокоонкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ). В статье уделено внимание факторам риска развития предраковых и раковых заболеваний шейки матки и их своевременному лечению.
Цель исследования – оптимизировать диагностику и терапию CIN, ассоциированной с ВПЧ, в условиях дефицита йода в Республике Башкортостан.
Материалы и методы. В нашем исследовании приняли участие 256 женщин в возрасте от 21 до 45 лет с выявленной CIn I, ассоциированной с ВПЧ. Первый этап лечения является предоперационным и проводится в амбулаторных условиях. На 2-м этапе больным был предложен радиоволновой метод хирургического лечения шейки матки.
Результаты и обсуждение. При анализе результатов видеокольпоскопии установили, что средние сроки эпителизации шейки матки после деструктивного воздействия зависели от возраста и давности заболевания. Так, в группе пациенток от 21 до 38 лет полная эпителизация шейки матки отмечена к 40-м сут. в 72%, а в группе 39–45 лет – на 40-е сут. в 62% случаев. Спустя 70 дней после окончания терапии полная элиминация вируса отмечена у 236 пациенток из 256 наблюдений (92%).
Заключение. Проведенное исследование доказывает эффективность применения комплексного лечения больных с CIN, ассоциированной с ВПЧ.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки, дефицит йода, вирус папилломы человека

Для цитирования: Сахаутдинова И.В., Хамадьянова А.У., Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Ибрагимова А.Р. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с вирусом папилломы человека, в условиях йодного дефицита. *Медицинский совет*. 2021;(13):216–222. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-216-222.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasia in the presence of iodine deficiency

Indira V. Sahautdinova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-2908-8275, akgin1@bashgmu.ru
Aida U. Khamadianova[1], https://orcid.org/0000-0001-6197-195X, Khamadyanova76@mail.ru
Regina B. Balter[1], https://orcid.org/0000-0001-6724-0066, r.b.balter@samsmu.ru
Tatiana V. Ivanova[2], https://orcid.org/0000-0002-6153-7456, t.v.ivanova@samsmu.ru.
Alina R. Ibragimova[2], https://orcid.org/0000-0002-3676-6935, a.r.ibragimova@samsmu.ru
[1] Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia
[2] Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract
Introduction. Cervical cancer holds one of the top positions in the oncological diseases ranking among the female population in the presence of iodine deficiency in the territory of the Republic of Bashkortostan. It's commonly believed that it is caused by the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with highly oncogenic strains of the human papillomavirus (HPV). The article pays special attention to the risk factors for the development of precancerous and cancerous diseases of the cervix and their timely treatment.

© Сахаутдинова И.В., Хамадьянова А.У., Балтер Р.Б., Иванова Т.В., Ибрагимова А.Р., 2021

The aim of the study was to improve the diagnosis and therapy of HPV-associated CIN in the presence of iodine deficiency in the Republic of Bashkortostan.
Materials and methods. 256 women aged between 21 and 45 years with identified HPV-associated CIN I were enrolled in our study. The first stage of treatment known as preoperative was carried out in the outpatient setting. At stage 2, the patients were offered a radio-wave surgery treatment of the cervix.
Results and discussion. The video colposcope analysis showed that the average time of epithelialization of the cervix after exposure to the destruction depended on the age and duration of the disease. For instance, complete epithelialization of the cervix in the group of patients aged between 21 to 38 years was reported in 72% of cases by Day 40, and in 62% of cases in the group of 39-45 years old on Day 40. The complete elimination of the virus was observed in 236 patients out of 256 cases (92%) 70 days after the end of therapy.
Conclusion. The study proves the effectiveness of the combination treatment of patients with HPV-associated CIN.

Keywords: cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), iodine deficiency, human papillomavirus (HPV)

For citation: Sahautdinova I.V., Khamadianova A.U., Balter R.B., Ivanova T.V., Ibragimova A.R. Human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasia in the presence of iodine deficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):216–222. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-216-222.

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

ВВЕДЕНИЕ

Республика Башкортостан (РБ) является одним из неблагоприятных регионов Российской Федерации по содержанию йода [1, 2]. По данным Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, по состоянию на начало 2018 г. фактическое среднее потребление йода жителем России в три раза меньше установленной Всемирной организацией здравоохранения нижнепороговой нормы (150–250 мкг) и составляет всего 40–80 мкг в день. При этом ежегодно в специализированной эндокринологической помощи нуждаются более 1,5 млн взрослых и 650 тыс. детей с заболеваниями щитовидной железы, основная причина которых – недостаток йода. Проведенные исследования в РБ, и в частности в Уфе, также доказывают наличие в регионе йодного дефицита различной степени тяжести. Известно, что йоддефицитные состояния приводят к различным нарушениям репродуктивной функции, полового и физического развития [3, 4]. Так, тиреоидные гормоны непосредственно влияют на метаболизм эстрогенов, оказывая тормозящее влияние на фолликулостимулирующую функцию гипофиза и активирующее влияние на лютеинизирующую функцию [4]. В условиях дефицита йода усиливается синтез эстрогенов, что обуславливает их пролиферативный эффект на многослойный плоский эпителий шейки матки [4, 5]. Все это приводит к постепенному замещению цилиндрического эпителия многослойным плоским в зоне трансформации и развитию диспластических процессов в зоне интраэпителиальных изменений [6, 7]. Также следует отметить, что дефицит йода ведет к недостаточной функциональной активности щитовидной железы, что снижает иммунную резистентность организма и способствует инфицированию, а также длительному персистированию ВПЧ в эпителии шейки матки [7]. Персистирующая ВПЧ-инфекция приводит к тому, что геном вируса встраивается в геном клетки, способствует повышенной экспрессии онкопротеинов E5-E7. Эти субстанции способствуют дальнейшему генетическому повреждению и нарушению иммунного ответа [8, 9]. Таким образом, вирусы ВПЧ, обладающие высокоонкогенным потенциалом (16, 18, 31, 33), приводят к развитию CIn II, CIn III и микроинвазивному раку шейку матки [6, 7, 10–12].

Рак шейки матки является четвертым, наиболее распространенным онкологическим заболеванием, поражающим женщин во всем мире [7, 13]. В 2018 г. зарегистрировано 570 000 новых случаев и 311 000 случаев смерти от рака шейки матки, на долю которого в структуре общей смертности от онкологических заболеваний приходится 3,3% всех случаев[1] [14]. Половина случаев рака шейки матки диагностируется у женщин, не проходивших регулярный скрининг, что свидетельствует о высокой ценности прохождения обследования для ранней диагностики предраковых и раковых заболеваний [15–18]. В 2019 г. в Республике Башкортостан Республиканским медико-генетическим центром было выявлено 234 случая дисплазий, включая carcinoma in situ, являющуюся фоновым заболеванием для развития РШМ. Процент выявляемости составил 2,3%, что является высоким показателем (в 2017–2018 гг. – 0,5%). В связи с этим Минздрав Башкирии в 2020 г. намерен запустить в рамках национального проекта «Здравоохранение» пилотный проект, на основании которого предполагается проводить двухэтапный скрининг рака шейки матки при диспансеризации женщин от 30 до 65 лет[2,3,4]. Комбинированный ВПЧ-скрининг включает следующие этапы:

[1] ВОЗ. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки: информационный бюллетень [Электронный ресурс]. Февраль. 2018 г. Режим доступа: http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detaiL/human-papiLLomavirus-(hpv)-and-cervicaL-cancer.
[2] Национальный проект «Здравоохранение»: [утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. №16]. Режим доступа: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920.
[3] Постановление Правительства Республики Башкортостан 28 июня 2019 г. №382 (ред. от 30.09.2019 №594) «Об утверждении региональной программы Республики Башкортостан «Борьба с онкологическими заболеваниями». Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/561420632.
[4] Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями»: [приложение к протоколу заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14.12.2018 г. №3]. Режим доступа: https://base.garant.ru/72980178/https://base.garant.ru/72980178.

1-й этап – ВПЧ-тестирование с использованием ПЦР в реальном времени, проводимое с целью определения истинной концентрации вирусной ДНК и концентрации клеток в полученном образце [19, 20].

2-й этап – цитологическое исследование, проводимое в случаях положительных результатов ВПЧ-теста на выявление неопластических изменений эпителия шейки матки.

Следует отметить, что скрининговые программы играют важную роль в своевременной диагностике, профилактике, а также правильно подобранной терапии рака шейки матки [21].

У женщин с адекватным иммунным ответом и благоприятным гормональным фоном носительство ВПЧ не пожизненное: в норме ВПЧ самостоятельно элиминируется в 50–60% случаев. Неэффективность функционирования механизмов противовирусной защиты и наличие факторов риска (гиперэстрогения, возраст, курение, иммунодефицитные состояния, промискуитет, сопутствующие патологии шейки матки) приводят к нарушению процессов элиминации вируса и увеличивают вероятность развития рака шейки матки [6, 7, 10, 12, 18, 19].

Основными методами диагностики CIN, ассоциированной с ВПЧ, на сегодняшний день являются:

- объективное (визуальное) исследование;
- расширенное видеовульво- и видеокольпоскопическое исследование;
- цитологическое исследование;
- лабораторная диагностика (ПЦР, тест Digene Capture, ELISA-тест);
- гистологическое исследование [6, 7].

Особое место из вышеперечисленных методик отводится кольпоскопии, цитологическому исследованию цервикальных мазков (PAP-test) и скринингу ВПЧ.

При кольпоскопии могут быть выявлены «атипические» маркеры, потенциально характерные для CIN: ацетобелый эпителий (тонкий, плотный); йоднегативный эпителий; зоны патологической васкуляризации (пунктация, мозаика, атипические сосуды) [6, 10, 12, 19].

ПАП-тест в растворе или жидкостная цитология с компьютерным анализом полученных образцов остается основным методом скрининга предраковых процессов многослойного плоского эпителия. Для оценки результатов используется классификация Бетезда – The Bethesda System (TBS) [6, 19].

Также ВПЧ требует верификации с помощью ПЦР с типоспецифическими и видоспецифическими праймерами. Наибольшей диагностической ценностью обладает метод количественной оценки риска малигнизации (ПЦР в реальном времени) – тест Digene Capture. Digene Hybrid Capture II (метод «двойной генной ловушки») позволяет определить ту критическую концентрацию вируса (вирусную нагрузку), которая напрямую связана с риском малигнизации [6, 20].

Еще одним важным методом диагностики ВПЧ-инфекции является метод ИФА с определением в крови антител против вирусоспецифических протеинов Е6, Е7, наличие которых является маркером текущей инфекции (ELISA-тест с высокоочищенными рекомбинантными протеинами Е6 и Е7) [20].

На основе всего вышеперечисленного выделяют следующие принципы лечения CIN, ассоциированной с ВПЧ [6, 7]:

1) консервативное лечение: противовирусные препараты и иммуномодуляторы;

2) хирургическое:

CIn I: использование CO_2-лазера, плазменной хирургии, радиоволновой хирургии;

CIn II: конусовидная электроэксцизия;

CIn III: гистерэктомия, высокая ампутация шейки матки.

На сегодня наибольшую актуальность приобретает выбор адекватного лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ. Лечение включает два компонента: хирургическое вмешательство и медикаментозную терапию. Комплексное лечение проводится тем пациенткам, которым выполняются органосберегающие операции. Оправданна трехэтапная терапия пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ, при выполнении органосберегающего хирургического вмешательства в комплексе с противовирусной и иммуностимулирующей терапией.

Первый этап – предоперационная подготовка. Пациентки проходят обследования амбулаторно: ВПЧ-тест, цитологическое исследование, ПЦР, бактериоскопия мазка, бактериологическое исследование. «Атипические» маркеры кольпоскопической картины, характерные для CIN: белый (ацетобелый) эпителий (тонкий, плотный); йоднегативный эпителий; зоны патологической васкуляризации (пунктация, мозаика, атипические сосуды), кольпоскопическая картина, подозрительная на инвазивную карциному.

Учитывая результаты обследования, кольпоскопическое заключение, выставляется заключительный диагноз.

На втором этапе проводится хирургическое лечение с целью непосредственного удаления патологического участка шейки матки. В своем исследовании авторами использован радиоволновой метод хирургии (аппарат «ФОТЕК Е81М»), являющийся эффективным при лечении CIn I, ассоциированной с ПВИ. Предпочтение данному методу было отдано по следующим причинам: возможное проведение экспресс-санации ультразвуковым, кавитационным аппаратом АУЗХ-100 «ФОТЕК»; однократное, бесконтактное воздействие на очаг поражения без вовлечения в процесс здоровых тканей, щадящая деструкция (вапоризация) патологических участков.

Третий этап – послеоперационная противорецидивная терапия с применением противовирусных и иммуномодулирующих средств.

Через 3 мес. после проведенного комплексного лечения назначается повторный осмотр, включающий ВПЧ-тестирование, цитологическое исследование и видеокольпоскопию.

Выбранная тактика ведения и лечения пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ, соответствует российским клиническим рекомендациям 2017 г. [22].

Цель исследования: выявление и комплексное лечение пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ (анализ методов и исходов лечения), в условиях дефицита йода в Республике Башкортостан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами работы было проведено комплексное обследование и лечение 256 пациенток с CIN, ассоциированной с ВПЧ, в возрасте от 21 до 45 лет (средний возраст 32,3 ± 2,1 года). Ведущими критериями включения в исследование являлись: репродуктивный и поздний репродуктивный возраст; отсутствие CIn II, III и/или других показаний к гистерэктомии, ампутации шейки матки;

отсутствие рецидивов ВПЧ после ранее проведенного лечения.

У всех пациенток получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В собственном исследовании авторами использовался трехэтапный комплексный метод лечения пациенток с CIn I, ассоциированной с ВПЧ.

Первый этап представляет собой предоперационную подготовку.

Амбулаторное исследование первого этапа включало следующие диагностические мероприятия:

- сбор анамнеза (замершие беременности, аборты, патологические роды);
- клинико-лабораторное обследование;
- видеовульвоскопия и видеокольпоскопия;
- бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища и шеечного канала;
- цитологическое исследование соскобов шейки матки и цервикального канала методом жидкостной цитологии BD SurePath FocalPoint с окраской по Папаниколау.

Проводили ВПЧ-скрининг путем ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени, а также качественный и количественный мультиплексный анализ. При помощи комплекта реагентов HPV квант-21 выявляли, титровали и количественно определяли ДНК ВПЧ. Клинически значимая концентрация вируса составляла не менее 10^3 копий ДНК ВПЧ на образец. На основе результатов обследования, кольпоскопического заключения (обнаружение «атипических» маркеров) выставлялся заключительный диагноз.

Вторым этапом применялось хирургическое лечение с целью удаления патологической ткани шейки матки (метод деструктивного воздействия на измененный эпителий) у пациенток с CIn I репродуктивного возраста. В исследовании авторами применялся радиоволновой метод (аппарат «ФОТЕК Е81М») в условиях малой операционной: в асептических условиях шейка матки обнажалась в зеркалах, производилась экспресс-санация ультразвуковым кавитационным аппаратом АУЗХ-100 «ФОТЕК». Эксцизию проводили аппаратом «ФОТЕК Е81М». Клинический диагноз выставляли после получения гистологического заключения.

Результаты исследования обработаны с применением программ статистического анализа Microsoft Excel 2007 и пакета программ Statistica 10.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали меньше или равным 0,05.

В конце ознакомления с методами лечения пациенткам было предложено ответить на четыре вопроса:

1) в описании лечения патологии шейки матки вам все понятно?

2) не осталось ли сомнений в успехе лечения?

3) пациентка ознакомлена и уверена в результате лечения,

4) сомневается в методе лечения заболевания шейки матки и не уверена в хорошем исходе.

В результате анкетирования (опроса) мы разделили пациенток на две группы (1-й и 2-й варианты ответов):

1-й вариант: пациентка ознакомлена и уверена в результате лечения;

2-й вариант: сомневается в методе лечения шейки матки и не уверена в хорошем исходе.

За утвердительный ответ принимался только вариант «да», итоговую сумму положительных ответов выражали в процентах от числа опрошенных. Достоверность различия оценивали по методу χ^2 (кси-квадрат). Различие считали статистически значимым при $p < 0,05$.

В ходе произведенных расчетов было вычислено значение χ^2 по методу Пирсона, которое составило 11,39. По *табл. 1* найдено критическое значение этого показателя, которое при уровне значимости $p < 0,05$ и числе свободы 1 составило 3,841. Сравнивая полученное значение критерия кси-квадрата с критическим (11,39 > 3,841), было установлено, что зависимость статистически значима. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе результатов лечения групп пациенток имеется положительная корреляция между возрастом и длительностью CIN, ассоциированной с ВПЧ, с одной стороны, и эффективностью лечения патологии – с другой. Так, при анализе результатов видеокольпоскопии обнаружили определенную закономерность: средние сроки эпителизации шейки матки после деструктивного воздействия зависели от возраста пациентки и давности заболевания. Сроки контроля лечения: 40–60–90 дней от момента окончания лечения. В группе пациенток от 21 года до 38 лет в результате лечения

● ***Таблица 1.*** Результат опроса (в %), проведенного в начале лечения

● ***Table 1.*** Results of the survey (%) conducted at the beginning of the treatment

Анкетирование (вопрос)	1-й вариант	2-й вариант
В описании лечения патологии шейки матки вам все понятно?	86	25
Не осталось ли сомнений в успехе лечения?	79	24*
Пациентка ознакомлена и уверена в результате лечения	67	15*
Сомневается в методе лечения заболевания шейки матки и не уверена в хорошем исходе	13	14
Опрошено	256	78

* $p < 0,05$ между разными вариантами ответов.

радиоволновым методом к 40-м сут. в 72% наблюдений отмечена полная эпителизация шейки матки, а в группе 39–45 лет – полная эпителизация на 40-е сут. в 62% случаев. К 60-м сут. после вмешательства это соотношение составило 92 и 78% соответственно ($p < 0,05$) (*рис. 1*).

Огромное значение авторы уделили важному этапу послеоперационного ведения больных – поэтапной консервативной терапии исследуемых пациенток. В результате полной элиминации вируса отмечено в 236 из 256 наблюдений (92%) – на 70-е сут. после окончания терапии.

В ходе повторных расчетов на основании данных опроса, проведенного после хирургического лечения радиоволновым методом, значение критерия χ^2 Пирсона составило 14,51, а критическое значение этого показателя при уровне значимости $p < 0,05$ и числе свободы 1 составило 3,841. При сравнении полученных значений вышеперечисленных показателей (14,51 > 3,841) было установлено, что зависимость статистически значима. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$.

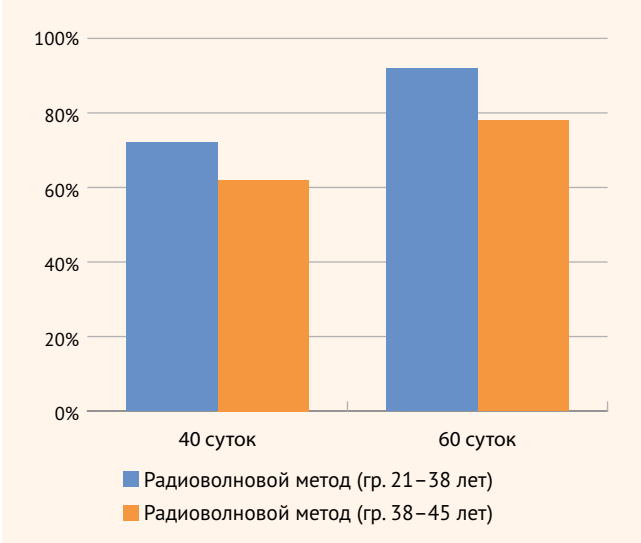
По результатам анкетирования, анализа ответов 1-й и 2-й групп пациенток нужно отметить, что подготовленность к комплексному лечению патологии шейки матки, своевременное обследование пациенток 1-й группы статистически значимы в отличие от 2-й группы. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$.

Третий этап комплексной терапии – послеоперационное противорецидивное лечение, заключающееся в применении противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

Спустя три месяца после проведенного лечения был назначен повторный осмотр у гинеколога с проведением ВПЧ-тестирования, цитологического исследования и кольпоскопии.

● ***Рисунок.*** Средние сроки эпителизации шейки матки после применения радиоволнового метода в разных возрастных группах пациенток

● ***Figure.*** A mean time of cervical epithelization following the use of the radio-wave method in different age groups of patients



● ***Таблица 2.*** Результаты опроса (в %), проведенного в конце лечения

● ***Table 2.*** Results of the survey (%) conducted at the end of the treatment

Анкетирование (вопрос)	1-й вариант	2-й вариант
В описании лечения патологии шейки матки вам все понятно?	96	19
Не осталось ли сомнений в успехе лечения?	83	20*
Пациентка ознакомлена и уверена в результате лечения	77	20*,**
Сомневается в методе лечения заболевания шейки матки и не уверена в хорошем исходе	13	7*,**
Опрошено	256	78

* $p < 0,05$ между разными вариантами ответов;
** $p < 0,05$ с результатами первого опроса.

Основным показателем эффективности трехэтапного комплексного лечения пациенток была оценка персистенции ВПЧ. Спустя 70 дней после окончания терапии полная элиминация вируса отмечена у 236 пациенток из 256 наблюдений (92%).

На протяжении всего исследования проводилась коррекция питания пациенток: в качестве источника органического йода в рацион были включены морские водоросли (бурые водоросли рода фукус 646 мкг/г, цельная ламинария 1 742 мкг/г).

ВЫВОДЫ

CIN, ассоциированная с ВПЧ, диагностика, лечение – важная медико-социальная проблема в Республике Башкортостан. В статье особое внимание уделено этиопатогенезу CIn в условиях йодного дефицита в Республике Башкортостан, двухэтапному скринингу ВПЧ-инфекции. Авторами предложен трехэтапный комплексный метод лечения CIn I при наличии аномальной кольпоскопической картины. После предоперационной подготовки проводилась щадящая деструкция (вапоризация) патологических участков радиоволновым методом. Медикаментозный (послеоперационный) этап является обязательным в комплексном лечении. Так, спустя 70 дней после окончания терапии полная элиминация вируса отмечена у 236 пациенток из 256 наблюдений (92%). Все пациентки придерживались сбалансированного питания с оптимальным содержанием микроэлементов (особенно органическим йодом). Также с ними были проведены беседы о необходимости использования йодсодержащих препаратов. Проведенное исследование доказывает эффективность применения комплексного лечения больных с CIN, ассоциированной с ВПЧ. Отсутствие рецидивов заболеваний шейки матки в течение двухлетнего периода диспансерного наблюдения является показателем эффективности выбранного метода лечения.

Поступила / Received 25.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.07.2021.
Принята в печать / Accepted 22.07.2021

Список литературы

1. Моругова Т.В, Степанова Е.М., Кабанова О.А. Мониторинг йодного дефицита в Республике Башкортостан. *Медицинский альманах*. 2010;(3):108–111. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-yodnogo-defitsita-v-respublike-bashkortostan/viewer.
2. Степанова Е.М., Моругова Т.В., Авзалетдинова Д.Ш., Денисова С.А. Оценка эффективности йодной профилактики в г. Уфе. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2016;11(6):71–75. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-yodnoy-profilaktiki-v-g-ufe/viewer.
3. Берхамова Э.А., Узденова З.Х., Шогенова Ф.М., Захохов Р.М., Канцалиева Г.Т., Бичекуева Ф.Х. Особенности физического развития и полового созревания детей в зависимости от йодного дефицита и климатогеографической зоны проживания. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2012;(2):13. Режим доступа: https://child-reprodhealth.ru/ru/jarticles_repr/186.html?SSr=32013464ed14fffffffff27c__07e509190e2002-5cb1.
4. Иванова К.Н., Ящук А.Г., Даутова Л.А. Влияние дефицита йода на репродуктивное здоровье девочек-подростков. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;13(6):103–106. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/6/031726-61222013622.
5. Камалова Е.В., Агаркова Л.А., Габитова Н.А. Комплексная оценка состояния репродуктивного здоровья девочек-подростков, проживающих в крупном промышленном и образовательном центре Сибири. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2010;(1):28–34. Режим доступа: https://child-reprodhealth.ru/ru/jarticles_repr/110.html?SSr=35013464ed14fffffffff27c__07e509190e2339-63e2.
6. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Хирургическое и послеоперационное лечение патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(1):11–19. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-11-19.
7. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: современный взгляд на проблему и пути решения. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* 2016;(4):92–101. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/tservikalnye-intraepitelialnye-neoplazii-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-i-puti-resheniya/viewer.
8. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С., Трофимов Д.Ю., Припутневич Т.В., Амирханян А.С., Старинская А.М. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. *Доктор.Ру.* 2019;(11):61–67. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67.
9. Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;1(1):62–66. Режим доступа: https://rumedo.ru/uploads/materials/ef648d21e4e33b0f6ad4ecb08d08b798.pdf.
10. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Лебедев В.А. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией: патогенетическое обоснование лечения пациенток в репродуктивном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(3):66–72. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-3-66-72.
11. Ключарева С.В, Сыдиков А.А., Чупров И.Н., Касаткин Е.В., Гивировский С. Е., Эсавулова Л.Т. и др. Папилломавирусная инфекция: современные представления о патогенезе и лечении. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(1):94–103. https://doi.org/10.17116/klinderma201817194-103.
12. Хрянин А.А. Как повысить эффективность терапии папилломавирусной инфекции гениталий? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(5):51–58. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-5-51-58.
13. Хохлова С.В, Деньгина Н.В., Коломиец А.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2017;7:158–167. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_11.pdf.
14. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492.
15. Rozemeijer K., de Kok I.M., Naber S.K., van Kemenade F.J., Penning C., van Rosmalen J., van Ballegooijen M. Offering Self-Sampling to Non-Attendees of Organized Primary HPV Screening: When Do Harms Outweigh the Benefits?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(5):773–782. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0998.
16. Wang J., Elfström K.M., Andrae B., Nordqvist Kleppe S., Ploner A., Lei J. et al. Cervical cancer case-control audit: Results from routine evaluation of a nationwide cervical screening program. *Int J Cancer*. 2020;146(5):1230–1240. https://doi.org/10.1002/ijc.32416.
17. Абакарова П.Р. Значение скрининга в диагностике предрака и рака шейки матки. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;23:6–9. Режим доступа: http://applied-research.ru/ru/article/view?id=12205.
18. Горяева А.Э., Петров Ю.А. Скрининг рака шейки матки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2018;(4):171–175. Режим доступа: http://applied-research.ru/ru/article/view?id=12205.
19. Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol*. 2017;61(4–5):359–372. https://doi.org/10.1159/000477556.
20. Ge Y., Zhong S., Ren M., Ge Y., Mao Y., Cao P. Prevalence of human papillomavirus infection of 65,613 women in East China. *BMC Public Health*. 2019;19(1):178. https://doi.org/10.1186/s12889-019-6487-9.
21. Белоцерковцева Л.Д., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Панкратов В.В. Современные концепции лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(4):120–124. https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-4-120-124.
22. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баранов И.И., Байрамов Г.Р., Белокринницкая Т.Е. и др. *Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации*. М.; 2017. 54 с. Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/550511771.

References

1. Morugova T.V., Stepanova E.M., Kabanova O.A. The monitoring of iodine deficiency in Bashkortostan Republic. *Meditsinskiy a'manakh = Medical Almanac.* 2010;(3):108–111. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-yodnogo-defitsita-v-respublike-bashkortostan/viewer.
2. Stepanova E.M., Morugova T.V., Avzaletdinova D.Sh., Denisova S.A. Effectiveness of iodine prophylaxis in Ufa. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal.* 2016;11(6):71–75. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-yodnoy-profilaktiki-v-g-ufe/viewer.
3. Berkhamova E.A., Uzdenova Z.Kh., Shogenova F.M., Zakhokhov R.M., Kantsalieva G.T., Bichekueva F.Kh. Peculiarities of physical development and puberty in children living in iodine deficient geographic zone. *Reproduktivnoe zdorove detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2012;(2):13. (In Russ.) Available at: https://elib.pstu.ru/vufind/EdsRecord/edselr,edselr.17910839.
4. Ivanova K.N., Iashchuk A.G., Dautova L.A. Impact of iodine deficiency on the reproductive health of adolescent females. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013;13(6):103–106. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/6/031726-61222013622.
5. Kamalova E.V., Agarkova L.A., Gabitova N.A. Complex evaluation of reproductive health condition of adolescent girls living in a big industrial and educational region of Siberia. *Reproduktivnoe zdorove detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2010;(1):28–34. (In Russ.) Available at: https://child-reprodhealth.ru/ru/jarticles_repr/110.html?SSr=35013464ed14fffffffff27c__07e509190e2339-63e2.
6. Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Lebedev V.A. Surgical and postoperative treatment of cervical pathology associated with human papillomavirus. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;18(1):11–19. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-11-19.
7. Zarochentseva N.V., Dzhidzhiya L.K. Cervical intraepithelial neoplasia: a modern view on the problem and solutions. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya = Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training.* 2016;(4):92–101. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/tservikalnye-intraepitelialnye-neoplazii-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-i-puti-resheniya/viewer.
8. Bayramova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S., Trofimov D.Yu., Priputnevich T.V., Amirkhanyan A.S., Starinskaya A.M. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Managemen. *Doctor.Ru.* 2019;(11):61–67. (In Russ.) https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67.
9. Dobrokhotova Yu.E. Do bacterial sexually transmitted infections play a role in the genesis of the neoplastic process of the cervix? *RMZh. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;1(1):62–66. (In Russ.) Available at: https://rumedo.ru/uploads/materials/ef648d21e4e33b0f6ad4ecb08d08b798.pdf.
10. Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Lebedev V.A. Cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection: pathogenetic rationale of treating patients during the reproductive period. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2018;17(3):66–72. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-3-66-72.
11. Kliucharеva S.V., Sydikov A.A., Chuprov I.N., Kasatkin E.V., Givirovskiy S.E., Esavulova L.T. et al. Human papillomavirus infection: current understanding of pathogenesis and treatment. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2018;17(1):94–103. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma201817194-103.
12. Khryanin A.A. How to enhance the effectiveness of therapy for genital papillomavirus infection? *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2017;16(5):51–58. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-5-51-58.
13. Khokhlova S.V, Dengina N.V., Kolomiets A.A., Kravets O.A., Morkhov K.YU., Nechushkina V.M. et al. Practical guidelines for the drug treatment of cervical cancer. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii*

RUSSCO #3s2. = Malignant Tumours. Practical guidelines RUSSCO #3s2. 2017;7:158–167. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_11.pdf.
14. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492.
15. Rozemeijer K., de Kok I.M., Naber S.K., van Kemenade F.J., Penning C., van Rosmalen J., van Ballegooijen M. Offering Self-Sampling to Non-Attendees of Organized Primary HPV Screening: When Do Harms Outweigh the Benefits?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(5):773–782. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0998.
16. Wang J., Elfström K.M., Andrae B., Nordqvist Kleppe S., Ploner A., Lei J. et al. Cervical cancer case-control audit: Results from routine evaluation of a nationwide cervical screening program. *Int J Cancer.* 2020;146(5):1230–1240. https://doi.org/10.1002/ijc.32416.
17. Abakarova P.R. The value of screening in the diagnosis of precancer and cervical cancer. *Effectivnaja farmakoterapia = Effective Pharmacotherapy.* 2014;23:.6–9. (In Russ.) Available at: http://applied-research.ru/ru/article/view?id=12205.
18. Goryaeva A.E., Petrov Yu.A. Cervical cancer screening. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2018;(4):171–175. (In Russ.) Available at: http://applied-research.ru/ru/article/view?id=12205.
19. Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol.* 2017;61(4–5):359–372. https://doi.org/10.1159/000477556.
20. Ge Y., Zhong S., Ren M., Ge Y., Mao Y., Cao P. Prevalence of human papillomavirus infection of 65,613 women in East China. *BMC Public Health.* 2019;19(1):178. https://doi.org/10.1186/s12889-019-6487-9.
21. Belotserkovtseva L.D., Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Pankratov V.V. Modern conception of treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection. *Voprosy ginekologii, akushestva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2018;17(4):120–124. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-4-120-124.
22. Adamyan L.V., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A., Baranov I.I., Bayramov G.R., Belokrinnitskaya T.E. et al. *Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspectives for cancer prevention: clinical guidelines.* Moscow; 2017. 54 p. (In Russ.) Available at: http://docs.cntd.ru/document/550511771.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Сахаутдинова И.В., Хамадьянова А.У.**
Написание текста – **Хамадьянова А.У.**
Обзор литературы – **Хамадьянова А.У., Балтер Р.Б., Сахаутдинова И.В.**
Статистическая обработка – **Ибрагимова А.Р.**
Анализ материала – **Сахаутдинова И.В., Иванова Т.В.**
Редактирование – **Балтер Р.Б., Ибрагимова А.Р.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Indira V. Sahautdinova**, **Aida U. Khamadianova**,
Text development – **Aida U. Khamadianova**
Literature review – **Aida U. Khamadianova**, **Regina B. Balter**, **Indira V. Sahautdinova**
Statistical processing – **Alina R. Ibragimova**
Material analysis – **Indira V. Sahautdinova**, **Tatiana V. Ivanova**
Editing – **Regina B. Balter**, **Alina R. Ibragimova**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Сахаутдинова Индира Венеровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; akgin1@bashgmu.ru
Хамадьянова Аида Ульфатовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; Khamadyanova76@mail.ru
Балтер Регина Борисовна, д.м.н., заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; r.b.balter@samsmu.ru
Иванова Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; t.v.ivanova@samsmu.ru
Ибрагимова Алина Ришатовна, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; a.r.ibragimova@samsmu.ru

Information about the authors:

Indira V. Sahautdinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; akgin1@bashgmu.ru.
Aida U. Khamadianova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Khamadyanova76@mail.ru.
Regina B. Balter, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Post-Graduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; r.b.balter@samsmu.ru.
Tatiana V. Ivanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Post-Graduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; t.v.ivanova@samsmu.ru.
Alina R. Ibragimova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Post-Graduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; a.r.ibragimova@samsmu.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-223-230

Обзорная статья / Review article

Роль микробиома и транскриптома в развитии и прогрессировании CIN

А.В. Перемыкина, А.О. Андреев, Г.Р. Байрамова✉, bayramova@mail.ru, **Т.В. Припутневич, Н.В. Миханошина, Д.А. Добровольская**

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

Резюме

В статье представлен систематический анализ результатов современных клинических исследований, посвященных проблеме микробиома и транскриптома у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN). CIN умеренной и тяжелой степени (CIN II–III) могут предшествовать развитию рака шейки матки (РШМ) на протяжении нескольких лет и даже десятилетий. РШМ является важной проблемой здравоохранения во всем мире, распространенность которой ежегодно увеличивается. В настоящее время известно множество факторов риска, способствующих развитию CIN и РШМ. Вместе с тем, по данным ряда авторов, большую роль в развитии и прогрессировании CIN и РШМ играет микробиом влагалища и цервикального канала. Таким образом, в настоящее время особенно важным является своевременное выявление и лечение ассоциированных с цервикальными интраэпителиальными поражениями шейки матки генитальных инфекций. С этих позиций бактериальный вагиноз (БВ) рассматривается как острая проблема в гинекологической практике, оказывающая влияние на частоту развития предраковых заболеваний шейки матки. Результаты исследований показали важность подробного анализа вагинального микробного сообщества, проводимого методом секвенирования нового поколения (СНП). Данные исследования проводились с помощью метода СНП, основанного на анализе генов бактериальной 16S рРНК, который обладает высокой диагностической точностью и позволяет определить многообразие микробного пейзажа. Исследование транскриптома у женщин с CIN показало изменение множества молекул микроРНК, которые при дальнейшем изучении могут стать маркерами при CIN и РШМ. Внедрение метода СНП в комплекс лабораторной диагностики позволит улучшить диагностику и своевременно предотвратить прогрессию CIN до РШМ. Изучение микробиома влагалищного биотопа и цервикального канала позволит выявить группы риска пациенток по прогрессированию предраковых поражений шейки матки и РШМ.

Исследования транскриптома показали изменение множества молекул микроРНК (SALL4, FOXO1, HBD-1, HBD-2, HBD-3, LL37, псориазина и IL-8 и т. д.) у женщин с CIN и РШМ.

Ключевые слова: микробиом, транскриптом, интраэпителиальная неоплазия, шейка матки, рак шейки матки

Для цитирования: Перемыкина А.В., Андреев А.О., Байрамова Г.Р., Припутневич Т.В., Миханошина Н.В., Добровольская Д.А. Роль микробиома и транскриптома в развитии и прогрессировании CIN. *Медицинский совет.* 2021;(13):223–230. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-223-230.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of the microbiome and transcriptome in the development and progression of CIN

Anastasiya V. Peremykina, Aleksandr O. Andreyev, Guldana R. Bayramova✉, bayramova@mail.ru, **Tatiana V. Priputnevich, Natalia V. Mikhanoshina, Darya A. Dobrovolskaya**

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

Abstract

The article presents a systematic review of the results of modern clinical studies devoted to the problem of the microbiome and transcriptome in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Moderate to severe CIN (CIN II – III) can precede the development of cervical cancer (CC) by several years or even decades. Cervical cancer (CC) is an important global health problem. There is a year-on-year increase in the prevalence of CC. Currently, there are many known risk factors that contribute to the development of CIN and cervical cancer. However, the vaginal and cervical microbiome play an important role in the development and progression of CIN and CC, according to some authors. Thus, the timely detection and treatment of cervical intraepithelial lesion-associated genital infections is now especially important. From these point of view, bacterial vaginosis (BV) is considered an acute problem in gynecological practice, which affects the incidence of precancerous conditions of the cervix. The results of the studies have shown the importance of detailed analysis of the vaginal microbial community, which was performed by the method of next generation sequencing (NGS). These studies were conducted using the NGS method based on the analysis of bacterial 16S rRNA genes, which has a high diagnostic accuracy and allows to determine the verity of the microbial landscape. The study of the transcriptome in women with CIN showed a change in many microRNA molecules, which can become markers of the CIN and cervical cancer upon further study. The introduction of the NGS method into the laboratory diagnostics complex will improve the diagnosis and timely prevent the progression of CIN to cervical cancer.

© Перемыкина А.В., Андреев А.О., Байрамова Г.Р., Припутневич Т.В., Миханошина Н.В., Добровольская Д.А., 2021

The study of the microbiome of the vaginal biotope and cervical canal will allow to identify the groups of patients at high risk for the progression of precancerous lesions of the cervix and cervical cancer.
Transcriptome studies have shown changes in many microRNA molecules (SALL4, FOXO1, HBD-1, HBD-2, HBD-3, LL37, psoriasin and IL-8, etc.) in women with CIN and cervical cancer.

Keywords: microbiome, transcript, interepithelial neoplasia, cervix, cervical cancer

For citation: Peremykina A.V., Andreyev A.O., Bayramova G.R., Priputnevich T.V., Mikhanoshina N.V., Dobrovolskaya D.A. The role of the microbiome and transcriptome in the development and progression of CIN. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(13):223–230. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-223-230.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рак шейки матки занимает одну из лидирующих позиций в структуре злокачественных заболеваний и является четвертым по распространенности раком среди женщин во всем мире[1]. Несмотря на определенные научные достижения в этой области, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о тенденции к неуклонному росту заболеваемости [1]. Так, по данным Ассоциации онкологов России, показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки за 10 лет возрос на 22,3% и составил в 2008 г. 13 807 случаев, а в 2018 г. – 17 766 случаев [2].

Особый интерес исследователей представляют цервикальные интраэпителиальные неоплазии, которые могут предшествовать развитию РШМ в течение длительного времени. Очевиден тот факт, что за этот период CIN могут быть выявлены и излечены до развития РШМ.

В последние годы особое внимание уделяется микробиоте влагалища и цервикального канала в развитии и прогрессировании CIN. Понимание состава микробных сообществ, известных как «микробиом», связано с внедрением методов секвенирования нового поколения, которые открывают новые возможности более детального изучения микробиома и транскриптома влагалищного биотопа [3, 4]. Транскриптом – совокупность всех транскриптов, синтезируемых одной клеткой или группой клеток, включая мРНК и некодирующие РНК. Известно, что суммарное количество клеток эубактерий в составе микробиоты превышает десять триллионов, что в сто раз больше числа собственных клеток организма человека. Известно, что суммарное количество клеток эубактерий в составе микробиоты превышает десять триллионов, что в сто раз больше числа собственных клеток организма человека. Однако с появлением методов СНП исследователи получили возможность точной и комплексной оценки всего микробного сообщества до тысячных долей процента по содержанию микроба [5]. Таким образом, использование СНП открывает новые горизонты диагностики различных заболеваний репродуктивной системы женщины. Так, в 2008 г. создан проект «Микробиом человека», целью которого являлось определение генетической идентичности представителей микрофлоры и роли микробов в здоровье человека. Очевидно, что с внедрением высокопроизводительных технологий — СНП появились возможности проводить крупномасштабные геномные исследования. Главным преимуществом СНП является получение клиницистом данных секвенирования генома, способных идентифицировать большой спектр микроорганизмов [6].

РОЛЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА В РАЗВИТИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

В настоящее время под микробиомом понимают совокупность микроорганизмов и их генов, которые формируют «второй геном» у людей, обеспечивают экологическое взаимодействие между собой и с окружающей средой, расширяют генетические и функциональные способности генома человека [7]. Нарушения в составе бактериальных сообществ способствуют возникновению различных заболеваний, и появляется все больше свидетельств о том, что микробиота влагалища уникальна для каждой женщины и играет важную роль в ее репродуктивном здоровье [8]. Вагинальная микроэкосистема и цервикальный канал состоят из резидентных и транзиторных микроорганизмов. Резистентность вагинального биотопа обеспечивается вагинальными лактобациллами – основной составляющей вагинальной среды женщин репродуктивного возраста. Транзиторная микрофлора представлена условно-патогенными микроорганизмами (УПМ), которые в силу конкурентного сдерживания колонизируют влагалище в низких титрах. Под влиянием эндогенных и экзогенных воздействий на организм женщины может происходить нарушение состояния гармоничного равновесия между лактобациллами и УПМ, что приводит к дисбалансу микрофлоры и развитию инфекционного процесса [9]. Ранее считалось, что влагалище женщин представлено одним видом лактобацилл – *L. acidophilus*. На сегодняшний день идентифицировано более 20 видов вагинальных лактобацилл. Доминирующими из них являются 4 вида: *L. crispatus, L. iners* и *L. jensenii, L. gasseri*. Вполне возможно предположить, что доминирующий вид лактобацилл может являться показателем, позволяющим судить о стабильности микробиоценоза[2].

[1] Оводенко Д.Л. *Неоадъювантная химиотерапия и радикальные операции при раке шейки матки стадий IB2–IIIB: дис. … д-ра мед. наук.* М.; 2020. 233 с. Режим доступа: https://www.ronc.ru/upload/iblock/18e/Dissertatsiya-Ovodenko-D.L.pdf.

[2] Зорников Д.Л. *Особенности видового состава вагинальной лактофлоры и возможности коррекции дисбиоза влагалища у женщин репродуктивного возраста: дис. … канд. мед. наук.* Челябинск; 2017. 24 с. Режим доступа: http://elib.usma.ru/handle/usma/1218.

В последние годы появились публикации, в которых показано, что нарушения состава микробного пейзажа влагалища запускают процессы канцерогенеза и способствуют персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) [10, 11]. Так, в исследовании A.S. Kyeong et al. были проанализированы результаты микробиома влагалища у 50 женщин в возрасте от 20 до 50 лет методом секвенирования нового поколения. Первую группу составили 10 женщин с гистологическим заключением CIN 1, вторую – 10 женщин с диагнозом «CIN 2–3» и третью группу — 10 пациенток с РШМ; в группу контроля вошли 20 здоровых женщин. В исследовании показано, что множество видов лактобацилл, в особенности *Lactobacillus crispatus*, оказались снижены у женщин с CIN 1 и CIN 2–3 и РШМ. Микробное разнообразие преобладало у женщин 1-й и 2-й группы и ассоциировалось с превалированием анаэробных микроорганизмов, таких как *Atopobium vaginae* (ОШ 4,33, 95% ДИ 1,15–16,32, p = 0,027), *Dialister invisus* (ОШ 4,89, 95% ДИ 1,20–19,94, p = 0,027), *Finegoldia magna* (ОШ 6,00, 95% ДИ 1,08–33,27, p = 0,028), *Gardnerella vaginalis* (ОШ 7,43, 95% ДИ 1,78–31,04, p = 0,004), *Prevotella buccalis* (ОШ 1,00, 95% ДИ 2,00–60,57, p = 0,002) и *Prevotella timonensis* (ОШ 6,00, 95% ДИ 1,46–24,69, p = 0,010) [12].

Исследования с помощью СНП показали, что использование этого метода позволяет выявить большое число микробных сообществ у ВПЧ-позитивных женщин по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами. Так, в работе W. Johanna et al. были проанализированы данные 89 женщин с CIN 2–3 до и после петлевой электроэксцизии шейки матки (LEEP) и проведен сравнительный анализ микробиоты цервикального канала через 6 и 12 мес. после лечения. У женщин до проведения LEEP в микробном пейзаже преобладали в высоком титре: *Ureaplasma parvum* (46%), *Gardnerella vaginalis* (32%), *Mycoplasma hominis* (19%) и *Bacteroides spp.* (8%). В процессе динамического наблюдения у женщин после LEEP по поводу CIN 2–3 в цервикальном канале выявлено увеличение количества *Lactobacillus spp.* по сравнению с микробным пейзажем цервикального канала до петлевой электроэксцизии [13].

Анализ данных литературы, посвященный роли микробиоценоза цервикального канала и влагалища в поддержании здоровья женщины, показал, что бактериальный вагиноз является важным прогностическим фактором, индуцирующим развитие диспластических процессов шейки матки. В работе K. Gi-Ung et al. проведено исследование микробиома влагалища 23 женщин с CIN 2–3 и РШМ методом СНП. Результаты исследования свидетельствуют о сочетании CIN 2–3 с бактериальным вагинозом: среди БВ-ассоциированных микроорганизмов выявлены *Gardnerella vaginalis, Firmicutes, Prevotella, Bacteroidota, Actinobacteria*. Среди вышеупомянутых микроорганизмов лидировала *Gardnerella vaginalis*, выявляемая в группе пациенток с CIN 2–3, тогда так при РШМ преобладал *Streptococcus spp.* При этом различные виды лактобактерий в основном присутствовали в группе здоровых женщин [14]. Полученные результаты согласуются с данными A. Mitra et al., в которых показано, что прогрессирование CIN связано с уменьшением относительной численности *Lactobacillus spp.* у женщин с CIN 2-3 и преобладанием во влагалищной микробиоте в большом количестве *Sneathia sanguinegens, Anaerococcus tetradius* и *Peptostreptococcus anaerobius* [15]. Исследования, проведенные другими авторами, также подтверждают наличие корреляции между состоянием микробиоценоза и прогрессией CIN. Так, в исследовании В.В. Шефер и соавт. участвовали 252 женщины в возрасте от 19 до 35 лет. Первая группа состояла из 93 пациентов с цитологическим заключением ASCUS (атипические клетки плоского эпителия неясного значения), а во вторую группу вошли 159 женщин с результатом LSIL (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени). У женщин с цитологическим заключением ASCUS бактериальный вагиноз диагностирован в 83,9% случаев, ВПЧ – 39,7%; у женщин с LSIL – 64,8% и ВПЧ – 78,0%. Полученные данные свидетельствуют о значимости бактериального вагиноза как предрасполагающего фактора в развитии CIN [16].

Связь микробиома цервикального канала и влагалища с прогрессированием CIN также подтверждают и исследования других авторов. Так, Z. Zhang et al. в своей работе 2018 г. сравнили микробиоту цервикального канала и влагалища у трех групп женщин (1-я группа – пациентки, инфицированные ВПЧ 16-го и 18-го типа, 2-я группа – с подтвержденным РШМ, 3-я – здоровые женщины). Цервикальные и вагинальные выделения отдельно собирались для микроскопического исследования и изучались с помощью СНП, нацеленного на вариабельную область (V3-V4) бактериального гена 16S рРНК. По данным исследования, в вагинальной микробиоте обнаружено 6 основных типов микроорганизмов: *Firmicutes, Bacteroides, Fusobacteria, Actinobacteria, Tenericutes* и *Proteobacteria*. При этом в состав нормальной вагинальной микрофлоры в основном входили *Firmicutes* и *Lactobacillus*, а *Bacteroides, Fusobacteria, Gardnerella, Prevotella, Atopobium, Megasphaera, Proteobacteria* и *Sneathia* были выявлены в большом количестве у женщин, инфицированных ВПЧ 16-го и 18-го типа. У пациенток с РШМ в наибольшем количестве преобладала *Sneathia, Chlamydia trachomatis* и *Fusobacteria* [17]. Таким образом, приведенные выше результаты показывают наличие корреляции между составом влагалищного биотопа и состоянием шейки матки.

В настоящее время пристальное внимание уделяется проблемам бактериального вагиноза и воспалительных заболеваний нижнего отдела урогенитального тракта как основным триггерам, способствующим нарушению нормального состояния микробиоценоза влагалища. Около 30% патологических выделений из влагалища у женщин связано именно с БВ [18]. Часто можно наблюдать отсутствие эффективности стандартной терапии БВ. Причиной отсутствия эффекта от терапии могут быть ассоциированные с БВ анаэробы, не чувствительные к нитроимидазолам. Анализ причин рецидивов БВ показал, что неудачи терапии нитроимидазолами часто обусловлены присутствием *A. vaginae*. Но *A. vaginae* в исследованиях in vitro обладает большей чувствительностью к клиндамицину, чем к метронидазолу, и клинические исследования подтверждают достоверно более высокую эффективность

клиндамицина в отношении БВ, ассоциированного с *A vaginae*, по сравнению с метронидазолом [19, 20]. Также важно отметить, что цервициты встречаются более чем в 70% случаев в амбулаторно-поликлинической практике [21]. При этом более чем в половине случаев отмечается их затяжное рецидивирующее течение. Принимая во внимание частое развитие БВ, вагинитов и цервицитов, продолжается поиск современных комбинированных методов терапии. Так, в исследование Л.В. Лавровой и др. были включены 32 небеременные женщины репродуктивного возраста (средний возраст 27,3 ± 0,7 года), у которых был диагностирован БВ в сочетании с аэробным вагинитом. Всем пациентам проводилось лечение препаратом Клиндацин Б пролонг по 1 дозе (5,0 г) на ночь во влагалище в течение 3 дней. Клиндацин Б пролонг – комбинированный противомикробный и противогрибковый препарат (бутоконазола нитрат – 2 г, клиндамицина фосфат – 2,376 мг), используется с помощью вагинального аппликатора, который позволяет вводить 5 г крема глубоко во влагалище. Благодаря инновационной формуле гидрофильной кремовой основы активные вещества крема находятся на поверхности слизистой оболочки в течение 1–3 дней, что позволяет применять препарат на протяжении 3 дней. Бутоконазол – производное имидазола, обладает фунгицидной активностью в отношении грибов *Candida, Trichophyton, Microsporum, Epidermaphyton* и некоторых грамположительных бактерий. Наиболее эффективен при кандидозе. Блокируя в клеточной мембране образование эргостерола из ланостерола, увеличивает проницаемость мембраны, что приводит к лизису клетки гриба. Клиндамицин — бактериостатический антибиотик из группы линкозамидов, обладает широким спектром действия, связывается с 50S-субъединицей рибосомальной мембраны и подавляет синтез белка в микробной клетке. В отношении ряда грамположительных кокков возможно бактерицидное действие. В условиях *in vitro* к клиндамицину чувствительны следующие микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: *Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp., Mycoplasma hominis, Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp.* После проведенного лечения у всех пациенток (100%) отмечалось клиническое улучшение и достоверное снижение условно-патогенных микроорганизмов. Таким образом, вагинальный крем Клиндацин Б пролонг эффективен при лечении БВ в сочетании с аэробным вульвовагинитом [22]. Об этом свидетельствуют и работы других авторов. Так, согласно данным систематического обзора, проведенного в 2018 г. В.П. Ковалыком и др., БВ повышает риск заражения ИППП, частоту развития воспалительных заболеваний органов малого таза, преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов во время беременности. При обсуждении терапии БВ авторы ссылаются на Европейские рекомендации по лечению вагинальных выделений 2018 г., согласно которым Клиндацин Б пролонг полностью соответствует необходимым требованиям и может с успехом применяться при подавляющем большинстве заболеваний, проявляющихся вагинальными выделениями [23]. Нередко наблюдается рецидивирующее течение БВ на фоне выявления грибов рода *Candida spp.*, особенно после применения антибиотиков. По данным литературы, около 75% женщин репродуктивного возраста сталкиваются с вульвовагинальным кандидозом (ВВК) хотя бы раз в жизни, у 45–50% наблюдаются два и более эпизода заболевания, а рецидивирующий ВВК встречается у 10–15% пациенток [24]. Таким образом, при повторных эпизодах бактериального вагиноза, вагинита или микст-инфекции следует учитывать особенности иммунного ответа, микробиоты и возбудителей БВ и ВВК. Немаловажным является приверженность пациентов к проводимой терапии. Исследования ряда авторов показали, что пациенты ожидают эффекта от терапии не позднее чем через 3 дня. Расчет зависимости приверженности терапии от длительности курса лечения показал, что приверженность терапии составила 93% при 3-дневном курсе лечения и 60% при 5-дневном. Таким образом, увеличение длительности терапии до 5 дней снижает приверженность к терапии на треть [25, 26]. Оптимальным выбором в таких случаях может служить Клиндацин Б пролонг, трехдневный курс которого, безусловно, может считаться одним из самых приемлемых вариантов терапии для таких пациенток [27].

РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Последние технологические достижения в области секвенирования ДНК и РНК позволили получить детальное представление о молекулярных изменениях, определяющих гинекологические и другие виды рака [28, 29]. В настоящее время все больше внимания исследователей привлекает изучение молекул микроРНК у женщин с CIN и РШМ.

Несколько групп исследователей провели крупномасштабный геномный анализ рака яичников, матки и шейки матки. Результаты этих исследований привели к новому пониманию молекулярных изменений, характеризующих эти виды рака [30–32]. В настоящее время применительно к патологии шейки матки секвенирование генома фундаментально продвинуло понимание, лежащее в основе канцерогенеза. Исследования, проведенные в этом направлении, в большей степени опираются на экспериментальную характеристику всего генома, а клиническое применение его в значительной степени ограничено несколькими биомаркерами, используемыми в практике акушера-гинеколога [3]. Так, в работе S. Stephanie et al. выявлена потенциальная роль микроРНК в качестве диагностического биомаркера для выявления CIN и РШМ. В исследование включено 582 пациента с CIN и РШМ и 145 здоровых женщин. Обнаружено, что уровни экспрессии 6 микроРНК (miR-20a, miR-92a, miR-141, miR-183, miR-210 и miR-944) значительно повышались при CIN и РШМ по сравнению со здоровыми женщинами. Проведенный анализ вышеперечисленных маркеров микроРНК показал, что комбинированное их

использование позволяет повысить точность диагностики с чувствительностью 97,9, 97,2 и 91,4% и специфичностью 98,6, 96,6 и 87,6% для CIN 1, CIN 2–3 и РШМ соответственно [25]. Между тем в работе T.M. de Lima et al. оценена экспрессия CK7 и CDKN2 у женщин с CIN. Было показано, что коэкспрессия CDKN2A или CK7 составила 85,7% у женщин с CIN 2, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [26]. В исследовании В.Ф. Черновой и соавт. были проанализированы данные 95 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, которые были разделены на 4 группы: без патологии шейки матки – 32 пациентки, с CIN 1 – 31 пациентка, с CIN 2–3 – 26 пациенток и с РШМ – 6 пациенток. У всех пациентов оценивалась экспрессия микроРНК: mir-22-3p, mir-25-3p и mir-92a-5p в цервикальной жидкости. При CIN значительно снижается синтез mir-22 и повышается экспрессия mir-92a. Экспрессия mir-25 повысилась незначительно. Проведенное исследование позволяет, наряду с традиционными методами, рассматривать уровень экспрессии микроРНК mir-22 и mir-92a как информативный молекулярный маркер прогнозирования CIN и РШМ[3].

В современной литературе описано множество измененных молекул микроРНК, которые могли стать маркерами заболевания в клинической практике врача. Так, в 2018 г. опубликована научная статья D. Chenhong et al., которые выявили значимость клаудина 4 (CLDN4) при CIN и РШМ. Показано, что экспрессия CLDN4 может быть связана с возникновением CIN и развитием РШМ. CLDN4 в сочетании с ВПЧ-обследованием может быть использован для клинической диагностики CIN 2–3 и РШМ [35].

В исследовании C. Alvendal et al. оценивалась экспрессия мРНК HBD-1, HBD-2, HBD-3, LL37, псориазина и IL-8 у женщин с CIN 2–3. Полученные данные интерпретировались до лечения и через полгода после петлевой электроэксцизии. Следует отметить, что экспрессия псориазина оказалась меньше у пациентов до петлевой эксцизии по сравнению со здоровыми женщинами, однако после лечения уровень псориазина увеличился. Также результаты исследования показывают, что IL-8 оказался снижен по сравнению с показателями до лечения. Никаких изменений в экспрессии других мРНК не наблюдалось [36]. Известно, что гены FOXO1 и PAX3 играют важную роль в развитии онкологических заболеваний. В данном исследовании оценивалось изменение FOXO1 в клетках РШМ. Результаты показали, что FOXO1 связан со снижением жизнеспособности клеток, их миграцией и инвазией. Это исследование показывает повышенную экспрессию FOXO1 и PAX3 при РШМ и указывает на онкогенную роль FOXO1 в клетках РШМ [37].

Результаты исследований других авторов свидетельствуют о сверхэкспрессии SALL4 при РШМ. Экспрессия SALL4 коррелировала со степенью тяжести CIN и РШМ [31]. M. Qiuling et al. в 2020 г. в своем исследовании проанализировали экспрессию генов в периферической крови. РНК-секвенирующий анализ крови проведен у 11 пациентов с РШМ, у 21 пациента с CIN и у 19 здоровых женщин. Пятьдесят девять генов оказались подтверждены количественной ПЦР в реальном времени с использованием образцов крови у 46 здоровых женщин, 32 пациенток с CIN и 83 с РШМ. В результате исследования наблюдались значительные различия в уровнях экспрессии шести генов между РШМ и здоровой группой (AGAP1, CDC42EP2, GPR84, GZMB, KIF19, NUAK1), пяти генов между CIN и здоровой группой (CIR1, DNAJA1, GPR84, GZMB, KIF19) и четырех генов между РШМ и CIN (AGAP1, GZMB, NDUFA1, NUAK1) с чувствительностью 82,61% и специфичностью 87,83%. Гены AGAP1, GZMB, NUAK1 позволили провести дифференциальную диагностику РШМ и CIN с чувствительностью 53,13%, специфичностью 96,39%. Полученные результаты исследования свидетельствуют о перспективе дальнейших исследований в этом направлении [38].

Интересной представляется научная работа L. Mühr et al., в которой доказана роль секвенирования в выявлении ВПЧ у женщин с гистологически подтвержденным диагнозом «РШМ». В исследование были включены 126 женщин с РШМ, из которых методом ПЦР в режиме реального времени выявили 92 ВПЧ-отрицательных женщин и 34 ВПЧ-положительных. Для обнаружения признака активной вирусной инфекции образцы секвенировали с помощью системы NovaSeq 6000 (Illumina, США). По результатам исследования ВПЧ был обнаружен у 31 из 34 женщин с ВПЧ-положительным результатом. Среди ВПЧ-отрицательных случаев РШМ в 48 из 92 случаях (52,2%) ВПЧ оказался обнаружен, причем наиболее часто выявлялся ВПЧ 33-го типа (29,2%). По-видимому, некоторые виды РШМ ВПЧ позитивны, при этом не определяются с помощью ПЦР-метода. Секвенирование может стать золотым стандартом для дополнительной гарантии качества методов тестирования на ВПЧ [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, состояние микробиоценоза влагалища и цервикального канала играет важную роль в поддержании здоровья женщины. Результаты приведенных выше исследований показывают, что уменьшение содержания лактобацилл, выявление ассоциированных с БВ микроорганизмов способствует развитию урогенитальных инфекций, инфицированию и персистенции ВПЧ и, как следствие, индуцированию диспластических процессов, ведущих к предраковым заболеваниям шейки матки. Следует подчеркнуть, что своевременно назначенная терапия генитальных инфекций (БВ, ВВК, аэробный вагинит) способствует нормализации состава микробиоты влагалища и, по-видимому, снижает риск развития CIN. В частности, комбинированный препарат, содержащий в своем составе клиндамицин и бутоконазол, позволяет с высокой эффективностью элиминировать возбудителей инфекций, а использование препарата в течение 3 дней повысить приверженность к ней. Между тем ключевая

[3] Байрамова Г.Р. *Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика и лечение: дис. … д-ра мед. наук.* М.; 2013. 217 с. Режим доступа: http://medical-diss.com/medicina/retsidiviruyuschiy-vulvovaginalnyy-kandidoz-klinika-diagnostika-lechenie.

роль микроРНК в прогрессировании и развитии CIN и РШМ становится все более актуальной, что подтверждается данными многочисленных эпигенетических изменений, таких как дисрегуляция экспрессии микроРНК. Однако механизмы и роль нарушений микроРНК в канцерогенезе шейки матки до сих пор окончательно неизвестны. Внедрение СНП в новые масштабные популяционные исследования позволит обнаружить и подтвердить связь между измененной экспрессией микроРНК и прогрессией CIN до РШМ. Возможно, после изучения этих процессов в клинической практике появится новый метод скрининга на РШМ, включающий в себя определение специфических сигнатур микроРНК.

Поступила / Received 02.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2021
Принята в печать / Accepted 25.08.2021

Список литературы

1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):191–203. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
2. Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Антонова И.Б. и др. *Рак шейки матки: клинические рекомендации.* М.; 2020. 66 с. Режим доступа: http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/537.pdf.
3. Kamps R., Brandão R., van den Bosch B., Paulussen A., Xanthoulea S., Blok M., Romano A. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):308. https://doi.org/10.3390/ijms18020308.
4. García-Velasco J., Menabrito M., Catalán I. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(1):103–112. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.005.
5. Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2017;(2):5–13. Режим доступа: https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/nauchnyj_medicinskij_zhurnal_rnimu_im._n._i._pirogova.pdf.
6. Odogwu N., Olayemi O., Omigbodun A. The vaginal microbiome of sub-Saharan African women: revealing important gaps in the era of next-generation sequencing. *Peer J.* 2020;8:e9684. https://doi.org/10.7717/peerj.9684.
7. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р., Гомберг М.А., Минкина Г.Н. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин.* М.; 2019. 57 с. Режим доступа: https://www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%2C%20сопровождающихся%20патологическими%20выделениями.pdf.
8. Guptaa S., Kakkara V., Bhushan I. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog.* 2019;136:103696. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103696.
9. Ходжаева З.С., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Гусейнова Г.Э., Горина К.А., Мишина Н.Д. Оценка состава и стабильности микробиоты влагалища у беременных в процессе динамического наблюдения. *Акушерство и гинекология.* 2019;(7):30–38. https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.30-38.
10. Kovachev S. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Arch Microbiol.* 2020;202(2):323–327. https://doi.org/10.1007/s00203-019-01747-4.
11. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res.* 2017;179:168–182. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.004.
12. So K., Yang E., Kim N., Hong S., Lee J., Hwang C. et al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. *PLoS ONE.* 2020;15(9):e0238705. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238705.
13. Wiik J., Sengpiel V., Kyrgiou M., Nilsson S., Mitra A., Tanbo T. et al. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):30. https://doi.org/10.1186/s12905-019-0727-0.
14. Kang G., Jung D., Lee Y., Jeon S., Han H., Chong G., Shin J. Potential Association between Vaginal Microbiota and Cervical Carcinogenesis in Korean Women: A Cohort Study. *Microorganisms.* 2021;9(2):294. https://doi.org/10.3390/microorganisms9020294.
15. Mitra A., MacIntyre D., Lee Y., Smith A., Marchesi J., Lehne B. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;5:16865. https://doi.org/10.1038/srep16865.
16. Шефер В.В., Крутова В.А., Чуприненко Л.М., Соболь Т.В., Подмогильный Н.Н. Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки матки на фоне нарушения микробиоценоза влагалища. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018;25(2):149–155. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-149-155.
17. Zhang Z., Zhang D., Xiao B., Zhang R., Bai H., Dong H. et al. Primary study on the relationship between high-risk HPV infection and vaginal cervical microbiota. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2018;53(7):471–480. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.07.006.
18. Байрамова Г.Р., Костава М.Н. Оценка эффективности и приемлемости комбинированной терапии неспецифического вагинита и цервицита. *Гинекология.* 2011;13(1):4–7. Режим доступа: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33185.
19. Лаврова Л.В., Дягилева Н.И., Карпова Е.Е. Опыт терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология.* 2017;(10):120–123. https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.120-123.
20. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(6):897–903. https://doi.org/10.1093/jac/dkf046.
21. Байрамова Г.Р., Андреев А.О., Добровольская Д.А., Перемыкина А.В. Нарушение микробиоценоза влагалища и пути его коррекции: взаимодействие науки и практики. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021;9(1):44–51. https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-1-44-51.
22. Ковалык В.П., Матушевская Е.В., Владимирова Е.В. Вагинальные выделения, не связанные с ИППП у женщин репродуктивного возраста, и терапия смешанных и рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. *Акушерство и гинекология.* 2018;(12):171–176. https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.
23. Рахматулина Р.М., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с A. vaginae: современные принципы диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология.* 2012;(3):88–92. Режим доступа: https://aig-journal.ru/articles/Bakterialnyi-vaginoz-associirovannyi-s-Atopobium-vaginae-sovremennye-principy-diagnostiki-i-terapii.html.
24. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD006055. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006055.pub2.
25. Liu S., Chan K., Chu D., Wei T., Lau L., Ngu S. et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Mol Oncol.* 2018;12(12):2009–2022. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12383.
26. de Lima T., de Azevedo Focchi G., de Almeida B., Belfort-Mattos P., Heinke T., de Góis Speck N. Expression of CK7 and CDKN2 in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Correlation with Clinical Outcome. *Anticancer Res.* 2018;38(12):6673–6681. https://doi.org/10.21873/anticanres.13035.
27. Чернова В.Ф., Карнаухов В.Н., Файзуллин Л.З., Байрамова Г.Р., Коган Е.А., Мзарелуа Г.М. и др. Диагностика плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки на основании количественной оценки экспрессии микроРНК. *Акушерство и гинекология.* 2017;(9):78–84. https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.78-84.
28. Di C., Jin F. Value of combined detection of claudin 4 and high-risk human papilloma virus in high-grade squamous intraepithelial lesion and cervix squamous cell carcinoma. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018;47(4):344–350. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chenhong+Di%2C+Fan+Jin.+%5BValue+of+combined+detection+of+claudin+4+and+high-risk+human+papilloma+virus+in+high-grade+squamous+intraepithelial+lesion+and+cervix+squamous+cell+carcinoma%5D.
29. Le Gallo M., Lozy F., Bell D. Next-Generation Sequencing. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:119–148. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_5.
30. Masuda T., Ogawa K., Kamatani Y., Murakami Y., Kimura T., Okada Y. A Mendelian randomization study identified obesity as a causal risk factor of uterine endometrial cancer in Japanese. *Cancer Sci.* 2020;111(12):4646–4651. https://doi.org/10.1111/cas.14667.
31. Suszynska M., Klonowska K., Jasinska A., Kozlowski P. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes – Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecol Oncol.* 2019;153(2):452–462. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.01.027.
32. Wang M., Fan W., Ye M., Tian C., Zhao L., Wang J. et al. Molecular profiles and tumor mutational burden analysis in Chinese patients with gynecologic cancers. *Clinical Trial Sci Rep.* 2018;8(1):8990. https://doi.org/10.1038/s41598-018-25583-6.

33. Wu Y., Zhao J., Dong S., Wang Y., Li A., Jiang Y. et al. Whole-exome and RNA sequencing reveal novel insights into the pathogenesis of HPV associated cervical cancer. *Cancer Biomark.* 2019;25(4):341–350. https://doi.org/10.3233/CBM-190055.
34. Liu S., Chan K., Chu D., Wei T., Lau L., Ngu S. et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Mol Oncol.* 2018;12(12):2009–2022. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12383.
35. Chay D.B., Han G.H., Nam S., Cho H., Chung J.Y., Hewitt S.M. Forkhead box protein O1 (FOXO1) and paired box gene 3 (PAX3) overexpression is associated with poor prognosis in patients with cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(11):1429–1439. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01507-w.
36. Chen M., Li L., Zheng P.-S. SALL4 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells through activation of the Wnt/β-catenin pathway via CTNNB1. *Cancer Sci.* 2019;110(9):2794–2805. https://doi.org/10.1111/cas.14140.
37. Ma Q., Shao Y., Chen W., Quan C., Zhu Y., Xu X. et al. Discovery of candidate gene expression signatures in peripheral blood for the screening of cervical cancer. *Biomark Med.* 2020;14(2):109—118. https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0247.
38. Ye J., Cheng X., Cheng B., Cheng Y., Chen X., Lu W. MiRNA detection in cervical exfoliated cells for missed high-grade lesions in women with LSIL/CIN1 diagnosis after colposcopy-guided biopsy. *BMC Cancer.* 2019;19(1):112. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5311-3.
39. Pardini B., De Maria D., Francavilla A., Di Gaetano C., Ronco G., Naccarati A. MicroRNAs as markers of progression in cervical cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2018;18(1):696. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4590-4.

References

1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):191–203. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
2. Ashrafyan L.A., Novikova E.G., Tyulyandina A.S., Urmancheeva A.F., Berlev I.V., Antonova I.B. et al. *Cervical cancer: clinical guidelines*. Moscow; 2020.66 p (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/537.pdf.
3. Kamps R., Brandão R., van den Bosch B., Paulussen A., Xanthoulea S., Blok M., Romano A. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):308. https://doi.org/10.3390/ijms18020308.
4. García-Velasco J., Menabrito M., Catalán I. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(1):103–112. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.005.
5. Chaplin A.V., Rebrikov D.V., Boldyreva M.N. The human microbiome. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University.* 2017;(2):5–13. (In Russ.) Available at: https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/nauchnyj_medicinskij_zhurnal_rnimu_im._n._i._pirogova.pdf.
6. Odogwu N., Olayemi O., Omigbodun A. The vaginal microbiome of sub-Saharan African women: revealing important gaps in the era of next-generation sequencing. *Peer J.* 2020;8:e9684. https://doi.org/10.7717/peerj.9684.
7. Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A., Bayramova G.R., Gomberg M.A., Minkina G.N. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge. Moscow; 2019. 57 p. (In Russ.) Available at: https://www.medkirov.ru/docs/id/4F7915/$File/Клинические%20рекомендации%20по%20диагностике%20и%20лечению%20заболеваний%2C%20сопровождающихся%20патологическими%20выделениями.pdf.
8. Guptaa S., Kakkara V., Bhushan I. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog.* 2019;136:103696. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103696.
9. Khodzhaeva Z.S., Priputnevich T.V., Murav'eva V.V., Guseinova G.E., Gorina K.A., Mishina N.D. The composition and stability of the vaginal microbiota in pregnant women during dynamic observation. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(7):30–38. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.30-38.
10. Kovachev S. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Arch Microbiol.* 2020;202(2):323–327. https://doi.org/10.1007/s00203-019-01747-4.
11. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res.* 2017;179:168–182. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.004.
12. So K., Yang E., Kim N., Hong S., Lee J., Hwang C. et al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. *PLoS ONE.* 2020;15(9):e0238705. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238705.
13. Wiik J., Sengpiel V., Kyrgiou M., Nilsson S., Mitra A., Tanbo T. et al. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):30. https://doi.org/10.1186/s12905-019-0727-0.
14. Kang G., Jung D., Lee Y., Jeon S., Han H., Chong G., Shin J. Potential Association between Vaginal Microbiota and Cervical Carcinogenesis in Korean Women: A Cohort Study. *Microorganisms.* 2021;9(2):294. https://doi.org/10.3390/microorganisms9020294.
15. Mitra A., MacIntyre D., Lee Y., Smith A., Marchesi J., Lehne B. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;5:16865. https://doi.org/10.1038/srep16865.
16. Schaefer V.V., Krutova V.A., Chuprinenko L.M., Sobol T.V., Podmohylny N.N. Clinical features and management of patients with dysplasia of cervical epithelium on the background of abnormal microbiocenosis of vagina. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(2):149–155. (In Russ.) https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-149-155.
17. Zhang Z., Zhang D., Xiao B., Zhang R., Bai H., Dong H. et al. Primary study on the relationship between high-risk HPV infection and vaginal cervical microbiota. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2018;53(7):471–480. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.07.006.
18. Bayramova G.R., Kostava M.N. Evaluation of the efficacy and acceptability of combination therapy for nonspecific vaginitis and cervicitis. *Ginekologiya = Gynecology.* 2011;13(1):4–7. (In Russ.) Available at: https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33185.
19. Lavrova L.V., Dyagileva N.I., Karpova E.E. Experience of therapy for bacterial vaginosis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2017;(10):120–123. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.120-123.
20. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(6):897–903. https://doi.org/10.1093/jac/dkf046.
21. Bayramova G.R., Andreev A.O., Dobrovolskaya D.A., Peremykina A.V. Violation of vaginal microbiocenosis and ways of its correction: interaction of science and practice. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2021;9(1):44–51. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-1-44-51.
22. Kovalyk V.P., Matushevskaya E.V., Vladimirova E.V. Vaginal discharge unassociated with sexually transmitted infections in reproductive-aged women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(12):171–176. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.
23. Rakhmatulina M.R., Plakhova K.I. Associated with atopobium vaginae bacterial vaginosis: modern principles of diagnosis and therapy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2012;(3):88–92. (In Russ.) Available at: https://aig-journal.ru/articles/Bakterialnyi-vaginoz-associirovannyi-s-Atopobium-vaginae-sovremennye-principy-diagnostiki-i-terapii.html.
24. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD006055. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006055.pub2.
25. Liu S., Chan K., Chu D., Wei T., Lau L., Ngu S. et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Mol Oncol.* 2018;12(12):2009–2022. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12383.
26. de Lima T., de Azevedo Focchi G., de Almeida B., Belfort-Mattos P., Heinke T., de Góis Speck N. Expression of CK7 and CDKN2 in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Correlation with Clinical Outcome. *Anticancer Res.* 2018;38(12):6673–6681. https://doi.org/10.21873/anticanres.13035.
27. Chernova V., Karnaukhov V., Faizullin L., Bairamova G., Kogan E., Mzarelua G. Diagnosis of squamous intraepithelial lesions and cervical cancer based on the quantitative assessment of microrna expression. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2017;(9):78–84. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.78-84.
28. Di C., Jin F. Value of combined detection of claudin 4 and high-risk human papilloma virus in high-grade squamous intraepithelial lesion and cervix squamous cell carcinoma. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018;47(4):344–350. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chenhong+Di%2C+Fan+Jin.+%5BValue+of+combined+detection+of+claudin+4+and+high-risk+human+papilloma+virus+in+high-grade+squamous+intraepithelial+lesion+and+cervix+squamous+cell+carcinoma%5D.
29. Le Gallo M., Lozy F., Bell D. Next-Generation Sequencing. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:119–148. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_5.
30. Masuda T., Ogawa K., Kamatani Y., Murakami Y., Kimura T., Okada Y. A Mendelian randomization study identified obesity as a causal risk factor of uterine endometrial cancer in Japanese. *Cancer Sci.* 2020;111(12):4646–4651. https://doi.org/10.1111/cas.14667.
31. Suszynska M., Klonowska K., Jasinska A., Kozlowski P. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes – Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecol Oncol.* 2019;153(2):452–462. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.01.027.

32. Wang M., Fan W., Ye M., Tian C., Zhao L., Wang J. et al. Molecular profiles and tumor mutational burden analysis in Chinese patients with gynecologic cancers. *Clinical Trial Sci Rep.* 2018;8(1):8990. https://doi.org/10.1038/s41598-018-25583-6.
33. Wu Y., Zhao J., Dong S., Wang Y., Li A., Jiang Y. et al. Whole-exome and RNA sequencing reveal novel insights into the pathogenesis of HPV associated cervical cancer. *Cancer Biomark.* 2019;25(4):341–350. https://doi.org/10.3233/CBM-190055.
34. Liu S., Chan K., Chu D., Wei T., Lau L., Ngu S. et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Mol Oncol.* 2018;12(12):2009–2022. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12383.
35. Chay D.B., Han G.H., Nam S., Cho H., Chung J.Y., Hewitt S.M. Forkhead box protein O1 (FOXO1) and paired box gene 3 (PAX3) overexpression is associated with poor prognosis in patients with cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(11):1429–1439. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01507-w.
36. Chen M., Li L., Zheng P.-S. SALL4 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells through activation of the Wnt/β-catenin pathway via CTNNB1. *Cancer Sci.* 2019;110(9):2794–2805. https://doi.org/10.1111/cas.14140.
37. Ma Q., Shao Y., Chen W., Quan C., Zhu Y., Xu X. et al. Discovery of candidate gene expression signatures in peripheral blood for the screening of cervical cancer. *Biomark Med.* 2020;14(2):109—118. https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0247.
38. Ye J., Cheng X., Cheng B., Cheng Y., Chen X., Lu W. MiRNA detection in cervical exfoliated cells for missed high-grade lesions in women with LSIL/CIN1 diagnosis after colposcopy-guided biopsy. *BMC Cancer.* 2019;19(1):112. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5311-3.
39. Pardini B., De Maria D., Francavilla A., Di Gaetano C., Ronco G., Naccarati A. MicroRNAs as markers of progression in cervical cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2018;18(1):696. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4590-4.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Байрамова Г.Р., Перемыкина А.В., Добровольская Д.А., Припутневич Т.В.**
Написание текста – **Байрамова Г.Р., Перемыкина А.В., Андреев А.О.**
Обзор литературы – **Добровольская Д.А., Перемыкина А.В., Миханошина Н.В.**
Перевод на английский язык – **Байрамова Г.Р., Андреев А.О.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Guldana R. Bayramova, Anastasiya V. Peremykina, Darya A. Dobrovolskaya, Tatiana V. Priputnevich**
Text development – **Guldana R. Bayramova, Anastasiya V. Peremykina, Aleksandr O. Andreyev**
Literature review – **Darya A. Dobrovolskaya, Anastasiya V. Peremykina, Natalia V. Mikhanoshina**
Translation into English – **Guldana R. Bayramova, Aleksandr O. Andreyev**

Информация об авторах:

Перемыкина Анастасия Владимировна, соискатель, врач акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0003-2844-2540; nodushkina@mail.ru

Андреев Александр Олегович, аспирант, врач акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-9835-440X; sasha.grash2010@yandex.ru

Байрамова Гюльдана Рауфовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, врач акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0003-4826-661X; bayramova@mail.ru

Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., директор института микробиологии, антимикробной микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-4126-9730; priput1@gmail.com

Миханошина Наталья Владимировна, заведующая лабораторией по сбору и хранению биоматериала института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-2868-0867; n_mikhanoshina@oparina4.ru

Добровольская Дарья Алексеевна, аспирант, врач акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-1409-9959; dashagri@yandex.ru

Information about the authors:

Anastasiya V. Peremykina, Doctoral Research Scholar, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2844-2540; nodushkina@mail.ru

Aleksandr O. Andreyev, Postgraduate student, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9835-440X; sasha.grash2010@yandex.ru

Guldana R. Bayramova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Department for Professional Education, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4826-661X; bayramova@mail.ru

Tatiana V. Priputnevich, Dr. Sci. (Med.), Director of Institute of Microbiology, Antimicrobial Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4126-9730; priput1@gmail.com

Natalia V. Mikhanoshina, Head of Biomaterial Collection and Storage Laboratory, Institute of Microbiology, Antimicrobial Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2868-0867; n_mikhanoshina@oparina4.ru

Darya A. Dobrovolskaya, Postgraduate Student, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1409-9959; dashagri@yandex.ru