

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



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 5

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:  
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

#### Главный редактор:

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

#### Редакция:

**Ответственный за выпуск:** Наталья Шпынова

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

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Мария Балицкая,  
Сергей Палилов, Янина Шаповалова,  
Светлана Шведова

#### Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева  
podpiska@remedium.ru

**Автор обложки:** Владимир Цеслер©

#### Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,  
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10  
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 ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,  
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 31 марта 2022 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

**Год основания журнала:** 2007

**Периодичность:** 23 выпуска 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»<br>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна   | 28.02.2022 |
| №2  | «Неврология/ревматология»<br>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич   | 28.02.2022 |
| №3  | «Дерматология/косметология»<br>гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна   | 28.02.2022 |
| №4  | «Пульмонология»<br>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич  | 31.03.2022 |
| №5  | «Акушерство и гинекология»<br>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович   | 31.03.2022 |
| №6  | «Терапия»<br>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович   | 31.03.2022 |
| №7  | «Гастроэнтерология»<br>гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович   | 30.04.2022 |
| №8  | «Оториноларингология»<br>гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович   | 30.04.2022 |
| №9  | «Онкология/онкогематология»<br>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина | 30.04.2022 |
| №10 | «Эндокринология»<br>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна   | 31.05.2022 |
| №11 | «Неврология/ревматология»<br>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич   | 30.06.2022 |
| №12 | «Педиатрия»<br>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна   | 30.06.2022 |
| №13 | «Дерматология/косметология»<br>гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна   | 31.07.2022 |
| №14 | «Поликлиника»<br>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович   | 31.07.2022 |
| №15 | «Гастроэнтерология»<br>гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич  | 30.09.2022 |
| №16 | «Акушерство и гинекология»<br>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович   | 30.09.2022 |
| №17 | «Кардиология»<br>гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович  | 30.09.2022 |
| №18 | «Пульмонология»<br>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич  | 30.09.2022 |
| №19 | «Педиатрия»<br>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна   | 31.10.2022 |
| №20 | «Оториноларингология»<br>гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович  | 31.10.2022 |
| №21 | «Неврология/ревматология»<br>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич   | 31.10.2022 |
| №22 | «Онкология»<br>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина                 | 30.11.2022 |
| №23 | «Поликлиника»<br>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович   | 30.12.2022 |



**Founder and publisher:**  
REMIUM 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, Nataliya Marchenko,  
Irina Filippova, Yulia Cherednichenko

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Mariya Balitskaya, Sergey Palilov,  
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:**

Marina Tkacheva,  
podpiska@remidium.ru

**Cover Author:** Vladimir Tsesler©

**Address of the founder and editorial office:**

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,  
Moscow, 105082, Russia  
e-mail: remidium@remidium.ru

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

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

**Website of REMIDIUM GROUP LLC:**

<https://remidium.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.ФC77-30814 of December 26, 2007  
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office. 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 PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.  
The Issue was sent to the printer on March 31, 2022.

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

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

**Year of journal foundation: 2007**

**Publication frequency: 23 issues per year**

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

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

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

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

**The journal is indexed in the following systems:**



**List of thematic issues of the journal**

|     |  |            |
|-----|--|------------|
| №1  | Pediatrics<br><i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>   | 28.02.2022 |
| №2  | Neurology/Rheumatology<br><i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>   | 28.02.2022 |
| №3  | Dermatology/Cosmetology<br><i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>   | 28.02.2022 |
| №4  | Pulmonology<br><i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>  | 31.03.2022 |
| №5  | Obstetrics and Gynecology<br><i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>   | 31.03.2022 |
| №6  | Therapy<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>  | 31.03.2022 |
| №7  | Gastroenterology<br><i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>   | 30.04.2022 |
| №8  | Otorhinolaryngology<br><i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>  | 30.04.2022 |
| №9  | Oncology/Oncohematology<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i><br>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology | 30.04.2022 |
| №10 | Endocrinology<br><i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>  | 31.05.2022 |
| №11 | Neurology/Rheumatology<br><i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>   | 30.06.2022 |
| №12 | Pediatrics<br><i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>   | 30.06.2022 |
| №13 | Dermatology/Cosmetology<br><i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>   | 31.07.2022 |
| №14 | Polyclinic<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>   | 31.07.2022 |
| №15 | Gastroenterology<br><i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>  | 30.09.2022 |
| №16 | Obstetrics and Gynecology<br><i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>   | 30.09.2022 |
| №17 | Cardiology<br><i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>  | 30.09.2022 |
| №18 | Pulmonology<br><i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>  | 30.09.2022 |
| №19 | Pediatrics<br><i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>   | 31.10.2022 |
| №20 | Otorhinolaryngology<br><i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>  | 31.10.2022 |
| №21 | Neurology/Rheumatology<br><i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>   | 31.10.2022 |
| №22 | Oncology<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i><br>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology                | 30.11.2022 |
| №23 | Polyclinic<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>   | 30.12.2022 |



## 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) (*ревматология*)

**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*)

**Вербовой А.Ф.**, эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

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

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

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

**Гусаев 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 Саня (Sanja Kolacek, Kolaček, Sanja)**, больница Загреб (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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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*)

**Свечникова Е.В.**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

**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*)



## 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. Alexeeva**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (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. Vladimirov (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 Vandennplas**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**A.F. Verbovoy**, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

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

**A.A. Vyalkova**, 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*)

**S.F. Gnusaev**, 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 Dermatovenerology 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., Sverzhivskiy 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. Maeve**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

**VI. 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. Mkrumyan**, 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*)

**E.V. Svechnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenerology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

**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*)

**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. Voyno-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*)

## Главный редактор номера:

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



## Редколлегия номера «Акушерство и гинекология»

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

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

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

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

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

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

**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*)

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

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

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

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

## Editor in Chief of the Issue:

**Gennadiy T. Sukhikh**, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 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 Center 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*)

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

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

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

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

## Содержание

### Новости. Открытия и события .....8

#### Репродуктивное здоровье и ВРТ

- Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю., Зингеренко Б.В.**  
Клинико-экономический анализ применения высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона .....16
- Тихомиров А.Л., Казенашев В.В.**  
Восстановление микробиоты влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом .....25
- Артеменко Ю.С., Хамошина М.Б., Рябова В.А., Зюкина З.В.**  
Ожирение у женщин: актуальные аспекты репродуктивного здоровья .....32
- Чернуха Г.Е., Пронина В.А.**  
Низкодозированная внутриматочная контрацепция – инновационный подход к профилактике нежелательной беременности .....40
- Овчинников Р.И.**  
Мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов: патогенез и терапевтический подход .....46
- Свиридова Н.И., Ткаченко Л.В., Гриценко И.А.**  
Информированность молодых женщин о методах экстренной контрацепции во временном аспекте .....54
- Соловьева А.В., Чегус Л.А., Соловьев В.Г., Ермоленко К.С., Кузнецова О.А.**  
Состояние биоценоза влагалища у беременных женщин, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре .....61

#### Прегравидарная подготовка и беременность

- Медведева М.С., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н.**  
Йодный дефицит как причина гипотиреоза у беременных: диагностика и меры профилактики .....70
- Зайдиева З.С., Безуглова Е.С., Меджидова М.К.**  
Опыт клинического применения двухвалентного сульфата железа в терапии постковидной анемии родильниц .....78
- Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Новичков Д.А., Михайлова Ю.В., Трушина О.В., Однокозова О.С., Кириллова Н.А.**  
Беременность, роды и перинатальные исходы при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от способа родоразрешения .....86
- Юпатов Е.Ю., Филюшина А.В.**  
Ранний токсикоз: обзор современных данных .....96
- Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В., Исаев А.Н., Ершов А.В., Пронина О.Е., Водолазкая А.Н., Прокопенко Е.В.**  
Оценка скрытого дефицита магния у беременных .....104

#### Пре- и постменопауза

- Карахалис Л.Ю.**  
Коррекция менопаузальных расстройств: новые возможности менопаузальной гормональной терапии .....112

#### Инфекции

- Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Складановская Т.В., Гриценко И.А., Шишиморова С.Г.**  
Иммунологическое обоснование комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени .....118
- Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Холтобин Д.П.**  
Рецидивирующий цистит у женщин – принципы рациональной терапии .....128
- Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Эфендиева З.Н.**  
Современные возможности в терапии смешанного и аэробного вагинита .....137
- Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Лазарева Н.Б., Галиуллина Л.А., Позняк А.Л.**  
Эффективность препарата секнидазол в лечении трихомоноза и дисбиоза влагалища .....144

## Content

|  |     |
|--|-----|
| <b>News, discoveries and events</b> .....  | 8   |
| <b>Reproductive health and ART</b>   |     |
| Drapkina J.S., Makarova N.P., Smolnikova V.Yu., Zingerenko B.V.<br>A cost-effectiveness analysis of the use of highly purified human menopausal gonadotropins in assisted reproductive technology programs in gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist protocols ..... | 16  |
| Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V.<br>Restoration of the vaginal microbiota in patients with bacterial vaginosis.....  | 25  |
| Artemenko Yu.S., Khamoshina M.B., Ryabova V.A., Zyukina Z.V.<br>Obesity in women: current aspects of reproductive health disorders.....  | 32  |
| Chernukha G.E., Pronina V.A.<br>Low-dose intrauterine contraception is an innovative approach to the prevention of unwanted pregnancy.....   | 40  |
| Ovchinnikov R.I.<br>Male infertility associated with oxidative stress of spermatozoa: pathogenesis and therapeutic approach.....   | 46  |
| Sviridova N.I., Tkachenko L.V., Gritsenko I.A.<br>Awareness of young women about emergency contraception in the temporal aspect.....   | 54  |
| Solovyeva A.V., Chegus L., Solovov V.G., Yermolenko K.S., Kuznetsova O.A.<br>Status of biocenosis of vagina in pregnant women living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra .....  | 61  |
| <b>Pregravid preparation and pregnancy</b>   |     |
| Medvedeva M.S., Lyashenko A.S., Lyashenko E.N.<br>Iodine deficiency as a cause of hypothyroidosis in pregnant women: diagnostics and preventive measures .....   | 70  |
| Zaydieva Z.S., Bezuglova E.S., Medzhidova M.K.<br>Experience in the clinical administration of ferrous sulfate for treating post-covid anemia in puerperas.....  | 78  |
| Khorostukhina N.F., Stepanova N.N., Novichkov D.A., Mikhailova J.V., Trushina O.V., Odnokozova O.S., Kirillova N.A.<br>Pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in isthmic-cervical insufficiency, depending on the method of delivery .....                                   | 86  |
| Iupatov E.Yu., Filyushina A.V.<br>Early toxicosis: a review of current data .....  | 96  |
| Orlova S.V., Nikitina E.A., Balashova N.V., Isaev A.N., Ershov A.V., Pronina O.E., Vodolazkaya A.N., Prokopenko E.V.<br>Assessment of subclinical magnesium deficiency in pregnant women .....   | 104 |
| <b>Pre- and postmenopausal</b>   |     |
| Karakhalis L.Yu.<br>Correction of menopausal disorders: new possibilities of menopausal hormone therapy.....   | 112 |
| <b>Infections</b>  |     |
| Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Gritsenko I.A., Skladanovskaya T.V., Shishimorova S.G.<br>Immunological substantiation of complex therapy in patients with mild HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia.....   | 118 |
| Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Kholtohin D.P.<br>Recurrent cystitis in women: principles of rational therapy .....  | 128 |
| Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Efendieva Z.N.<br>Modern treatment options for mixed and aerobic vaginitis .....  | 137 |
| Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Lazareva N.B., Galiullina L.A., Poznyak A.L.<br>Efficacy of secnidazole in the treatment of trichomoniasis and vaginal dysbiosis.....   | 144 |

# Клинико-экономический анализ применения высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона

**Ю.С. Драпкина**✉, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, [julia.drapkina@gmail.com](mailto:julia.drapkina@gmail.com)

**Н.П. Макарова**, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, [n\\_makarova@oparina4.ru](mailto:n_makarova@oparina4.ru)

**В.Ю. Смольникова**, <https://orcid.org/0000-0003-4866-8002>, [v\\_smolnikova@oparina4.ru](mailto:v_smolnikova@oparina4.ru)

**Б.В. Зингеренко**, <https://orcid.org/0000-0002-8784-5502>, [b\\_zingerenko@oparina4.ru](mailto:b_zingerenko@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 (ВРТ) является актуальным проведение сравнительного анализа мочевых и рекомбинантных гонадотропинов. Особый интерес представляет анализ фармакоэкономической эффективности высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов (ЧМГ) и выявление отдельных групп пациенток, для которых назначение указанных препаратов для овариальной стимуляции в программе ВРТ наиболее целесообразно и экономически обосновано.

**Цель исследования.** Провести клинико-экономический анализ применения препарата Менопур Мультидоза в дозировке 1200 МЕ для стимуляции функции яичников в стандартных протоколах ВРТ с агонистами и антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ и антГнРГ).

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование было включено 4080 женщин в возрасте от 20 до 43 лет. У 65,8% пациенток стимуляция функции яичников в программе ВРТ проводилась по протоколу с антГнРГ, у 34,2% женщин – по протоколу с аГнРГ с использованием препарата Менопур Мультидоза в дозировке 1200 МЕ, который по показаниям дополнялся препаратом Менопур в дозировке 75 МЕ.

**Результаты и обсуждение.** Были проанализированы клинико-лабораторные данные пациенток, параметры стимулированного цикла, характеристики эмбриологического этапа и результаты программы ВРТ. Характеристики эмбриологического этапа соответствовали критериям КР1, отражающим ключевые показатели эффективности лаборатории эмбриологии. Фармакоэкономический анализ показал высокую вовлеченность и приверженность пациенток к лечению. Кроме этого, было выявлено, что назначение ЧМГ рационально использует бюджет в рамках среднего тарифа ОМС и занимает 12% от общего объема тарифа.

**Заключение.** Назначение высокоочищенных ЧМГ (Менопур Мультидоза 1200 МЕ) для стимуляции функции яичников у пациенток разного возраста сопровождается получением адекватного количества зрелых ооцитов, blastocist хорошего качества, а также удовлетворительными показателями клинической беременности. Анализ клинико-экономической эффективности Менопур Мультидозы в дозировке 1200 МЕ показал, что назначение данного препарата клинически обосновано и экономически оправдано у пациенток разных возрастных групп.

**Ключевые слова:** ВРТ, гонадотропины, овариальная стимуляция, беременность, роды, ЧМГ, р-ФСГ, бесплодие, ОМС, экономический анализ

**Для цитирования:** Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю., Зингеренко Б.В. Клинико-экономический анализ применения высокоочищенных человеческих менопаузальных гонадотропинов при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. *Медицинский совет.* 2022;16(5):16–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-16-23>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# A cost-effectiveness analysis of the use of highly purified human menopausal gonadotropins in assisted reproductive technology programs in gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist protocols

Julia S. Drapkina<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, [julia.drapkina@gmail.com](mailto:julia.drapkina@gmail.com)

Natalya P. Makarova, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, [n\\_makarova@oparina4.ru](mailto:n_makarova@oparina4.ru)

Veronika Yu. Smolnikova, <https://orcid.org/0000-0003-4866-8002>, [v\\_smolnikova@oparina4.ru](mailto:v_smolnikova@oparina4.ru)

Boris V. Zingerenko, <https://orcid.org/0000-0002-8784-5502>, [b\\_zingerenko@oparina4.ru](mailto:b_zingerenko@oparina4.ru)

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

## Abstract

**Introduction.** A comparative analysis of urinary and recombinant gonadotropins is relevant for the enhancement of the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) programs. Of particular interest is the analysis of the pharmacoeconomic efficiency of highly purified human menopausal gonadotropins (HMG) and the identification of individual groups of patients for whom the use of these drugs for ovarian stimulation in the ART program is most feasible and economically justified.

**Aim.** To conduct a cost-effectiveness analysis of the use of Menopur Multidose at a dosage of 1200 IU for ovarian function stimulation in the standard ART protocols with gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists (GnRH-a and GnRH-ant).

**Materials and methods.** The retrospective study included 4080 women aged 20 to 43 years. Stimulation of ovarian function in the ART program was carried out according to the GnRH antagonist protocol in 65.8% of patients and according to the GnRH-a protocol using Menopur Multidose at a dosage of 1200 IU supplemented with Menopur at a dosage of 75 IU used for its indications in 34.2% of women.

**Results and discussion.** The clinical and laboratory data of the patients, stimulated cycle parameters, characteristics of the embryological stage, and the results of the ART program were analysed. The characteristics of the embryological stage met the KPI criteria, reflecting the key performance indicators of the embryology laboratory. Pharmacoeconomic analysis showed high involvement and adherence of patients to the treatment. In addition, it was found that the use of HMG makes efficient use of the budget within the average compulsory health insurance (CHI) tariff and accounts for 12% of the total tariff.

**Conclusion.** Prescription of highly purified 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, as well as satisfactory indicators of clinical pregnancy. A cost-effectiveness analysis of the use of Menopur Multidose at a dosage of 1200 IU showed that the prescription of this drug is clinically justified and economically feasible in patients of different age groups.

**Keywords:** ART, gonadotropins, ovarian stimulation, pregnancy, childbirth, HMG, r-FSH, infertility, CHI, economic analysis

**For citation:** Drapkina J.S., Makarova N.P., Smolnikova V.Yu., Zingerenko B.V. A cost-effectiveness analysis of the use of highly purified human menopausal gonadotropins in assisted reproductive technology programs in gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist protocols. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-16-23>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным, представленным Федеральной службой государственной статистики в Российской Федерации, с 2016 г. отмечается естественная убыль населения, а коэффициент рождаемости продолжает стабильно снижаться<sup>1</sup>. В настоящее время распространенность бесплодия среди супружеских пар на территории РФ составляет около 17,2%, а в некоторых регионах достигает 24% [1]. Одними из наиболее эффективных методов лечения бесплодия служат вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), тем не менее результативность одной попытки программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в среднем не превышает 40% даже

у молодых пациентов с сохраненным овариальным резервом, а частота родов живым плодом составляет около 33–35% на перенос [2]. Для повышения эффективности программ ВРТ внедряются современные высокотехнологичные методики селекции эмбриона, разрабатываются эффективные препараты для стимуляции функции яичников, критерии мониторинга лечения и персонализированные алгоритмы прогнозирования эффективности программы ВРТ.

Безусловно, важным аспектом в лечении бесплодия методом ВРТ служит клинико-экономическая эффективность проводимой программы. Затраты, связанные с лечением бесплодия методом ЭКО, включают обследование супружеской пары, использование препаратов для стимуляции яичников, получение и оплодотворение ооцитов, а также культивирование эмбрионов, их крио-

<sup>1</sup> Демография. Численность и состав населения. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.

консервацию и последующий перенос в криопротоколе при отсутствии наступления беременности в стимулированном цикле. В связи с серьезной демографической ситуацией на территории РФ было принято решение о включении ВРТ в программу ОМС<sup>2</sup>. Согласно данным наблюдательных исследований было показано, что основным источником финансирования программ ВРТ является Федеральный фонд ОМС (66% программ)<sup>3</sup>. В государственном секторе прямые медицинские затраты, необходимые для проведения программы ЭКО, находятся на уровне тарифа ОМС. Согласно классификации, принятой при составлении тарифов ОМС, процедуру ЭКО можно разделить на следующие условные этапы, имеющие различные индексы оплаты фондом ОМС: стимуляция функции яичников (1-й этап), получение ооцитов (2-й этап), ЭКО (3-й этап), культивирование эмбрионов (4-й этап), внутриматочное введение эмбрионов (5-й этап), осуществление криоконсервации эмбрионов (6-й этап)<sup>4</sup>.

В 2019 г. объем израсходованных средств на оказание медицинской помощи с применением ЭКО составил 9862,1 млрд руб. (103,3% от предусмотренных базовой программой ОМС (9550,7 млрд руб.)). Размер иных расходов, возникающих при проведении программы ВРТ, не включенных в базовую программу ОМС, может варьироваться и в среднем составляет 50–80 тыс. рублей на один стимулированный цикл<sup>5</sup>. В зависимости от уровня каждого законченного случая в протоколе ЭКО оплата в рамках программы ОМС изменяется и составляет от 31 717 руб. за протокол переноса эмбрионов в криопротоколе и до 321 172 руб. за программу ЭКО со стимуляцией яичников, переносом и криоконсервацией эмбрионов. В Счетной палате РФ был проведен финансовый анализ мероприятий, связанных с оказанием медицинской помощи с использованием ВРТ. В отчете было указано, что расход средств ОМС осуществлялся недостаточно эффективно<sup>6</sup>. На территории РФ средняя цена базовой программы ЭКО, проводимой за счет личных средств, со стимуляцией функции яичников составляет 160–200 тыс. руб. От общей суммы, потраченной на программу ЭКО, около 30–40 тыс. руб. (15–20%) приходится на препараты, необходимые для стимуляции функции яичников [3]. Среди наиболее широко применяемых препаратов для стимуляции функции яичников выделяют высокоочищенные препараты человеческих менопаузальных гонадотропинов (ЧМГ) с сохраненной активностью лютеинизирующего гормона (ЛГ) и препараты, созданные методом генной инже-

нерии и содержащие исключительно фолликулостимулирующий гормон (рекомбинантный ФСГ – р-ФСГ) [4]. На сегодняшний день однозначных доказательств преимущества определенного гонадотропина в общей популяции пациентов не получено [5].

Продолжают проводиться исследования, направленные на анализ не только клинической, но и клинико-экономической эффективности различных видов гонадотропинов у пациенток, проходящих лечение бесплодия методом ВРТ. Для фармакоэкономического анализа эффективности высокоочищенных ЧМГ (Менопур Мультидоза 1200 МЕ), а также определения группы пациенток, для которых назначение данного препарата будет наиболее экономически выгодным, было проведено крупное наблюдательное исследование, включающее 53 исследовательских Центра в 7 федеральных округах РФ. Главными научными кураторами программы выступили академик РАН, д.м.н., директор Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии) Г.Т. Сухих и д.м.н., профессор, президент Российской ассоциации репродукции человека В.С. Корсак

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное многоцентровое наблюдательное исследование ретроспективно было включено 4080 пациенток, удовлетворяющих показаниям к проведению программы ВРТ в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»<sup>7</sup>.

Женщинам, проходящим лечение бесплодия методом ВРТ, назначался препарат Менопур Мультидоза 1200 МЕ, который по показаниям мог дополняться препаратом Менопур 75 МЕ в протоколе стимуляции функции яичников с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ, антГнРГ).

В исследовании 76,7% пациенток проходили лечение бесплодия методом ВРТ в рамках программы ОМС, 22,9% составляли группу пациентов, проходящих лечение за счет личных средств. У 65,8% пациенток стимуляция функции яичников в программе ВРТ проводилась по протоколу с антГнРГ, у 34,2% женщин – по протоколу с аГнРГ («длинный» протокол, подразумевающий назначение аГнРГ на 21 день менструального цикла с целью десенситизации гипофиза). 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 использовался препарат хорионического гонадотропина (ХГ). Через 35 ч после введения триггера овуляции при

<sup>2</sup> Письмо Минздрава России №15-0/10/1-7577, ФОМС №12573/30-4/и от 22.12.2016 «О повышении эффективности процедуры ЭКО за счет средств ОМС». Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_210224](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210224).

<sup>3</sup> Письмо от 26.01.2017 руководителям органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья от Директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Е.Н. Байбаринной.

<sup>4</sup> Постановление Правительства РФ от 22.11.2021 №2005 «О внесении изменения в методику распределения субвенций, предоставляемых из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования на осуществление переданных органам государственной власти субъектов Российской Федерации полномочий Российской Федерации в сфере обязательного медицинского страхования». Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_400980](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_400980).

<sup>5</sup> Данные Федеральной службы государственной статистики по состоянию на 26.04.2018 г.

<sup>6</sup> Отчет о результатах экспертно-аналитического мероприятия «Анализ эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в 2019 году и истекшем периоде 2020 года при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения». Счетная палата Российской Федерации. Режим доступа: <https://ach.gov.ru/upload/iblock/9b0/9b06bc06ddeb49a807822ad7cd21621.pdf>.

<sup>7</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Режим доступа: <http://zdravalt.ru/upload/iblock/114/803n.pdf>.

помощи трансвагинальной пункции фолликулов производился забор ооцитов с последующей оценкой их качества. Оплодотворение полученных ооцитов было выполнено методом ЭКО (48,5%) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ, 51,5%). Все этапы культивирования в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии проводили в мультигазовых инкубаторах COOK (Ирландия) в каплях по 25 мкл под маслом (Irvine Sc., USA). На 3–5-е сутки после оплодотворения осуществлялся перенос эмбриона/эмбрионов в полость матки с помощью мягкого катетера Wallace (Германия) или Cook (Австралия). Оставшиеся эмбрионы, подходящие по качеству для дальнейшего применения в криопротоколе, витрифицировали. Поддержка лютеиновой фазы, а также ведение посттрансферного периода осуществлялись согласно общепринятой методике [6]. На 14-й день после переноса эмбрионов производилась оценка уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ). При положительном результате  $\beta$ -ХГЧ через 21 день после переноса пациенткам выполнялось УЗИ малого таза для диагностики клинической беременности. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось индивидуально в каждом конкретном случае.

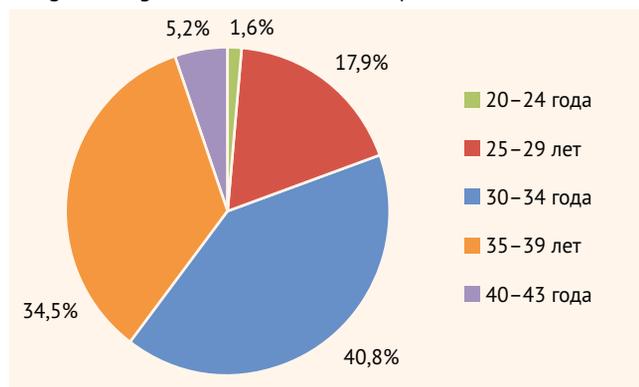
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 5 групп в зависимости от возраста: группа 1 (20–24 года,  $n = 65$ ), группа 2 (25–29 лет,  $n = 731$ ), группа 3 (30–34 года,  $n = 1665$ ), группа 4 (35–39 лет,  $n = 1407$ ), группа 5 (40–43 года,  $n = 212$ ). Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 33,2 года, 39,6% женщин были старше 35 лет (рис. 1).

Стоит отметить, что для 2282 пациенток (55,9%) использовался только препарат Менопур Мультидоза 1200 МЕ без дополнительного применения Менопура 75 МЕ для овариальной стимуляции с аГнРГ или антГнРГ, что является наиболее экономически эффективной стратегией.

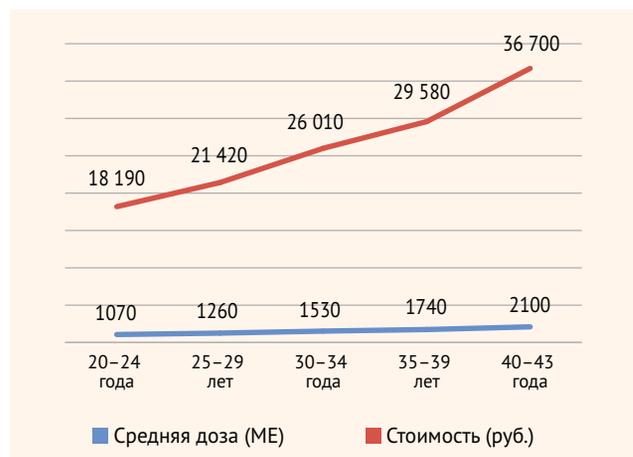
Для сравнительной оценки экономической целесообразности применения препарата было осуществлено фармакоэкономическое исследование, которое проводилось в несколько этапов: на 1-м этапе был проанализирован расчет средней стоимости Менопур Мультидозы

● **Рисунок 1.** Распределение пациенток по возрасту  
● **Figure 1.** Age-distribution of female patients



● **Рисунок 2.** Расчет средней стоимости препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ

● **Figure 2.** Calculation of the average cost of Menopur Multidose 1200 IU



1200 МЕ, а также средняя доза препарата, необходимая для получения качественных ооцитов в зависимости от возрастной группы пациенток. В 1-й группе средняя доза составила 1070 МЕ, во 2-й группе – 1260 МЕ, в 3-й группе пациенток – 1530 МЕ, в 4-й группе – 1740 МЕ, и в группе пациенток старшего репродуктивного возраста средняя доза высокоочищенного ЧМГ составляла 2100 МЕ (рис. 2). Стоит отметить, что в связи со снижением овариального резерва доза ЧМГ, необходимая для стимуляции функции яичников, повышается с увеличением возраста пациенток, принимающих участие в данном исследовании. В зависимости от возраста пациенток была также проанализирована средняя стоимость препарата, рассчитанная на один лечебный цикл ЭКО. В 1-й группе средняя стоимость ЧМГ составила 18 190 руб., во 2-й группе – 21 420 руб., в 3-й группе – 26 010 руб., в 4-й группе – 29 580 руб. и в старшей возрастной группе средняя стоимость стимуляции функции яичников с помощью препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ, включая дополнительное введение Менопура 75 МЕ, не превышала 36 700 руб. (рис. 2).

На 2-м этапе был проведен анализ соотношения затраты–полезность, который применялся для определения уровня затрат на 1 единицу полезности и позволял отразить восприятие пациенткой важности проводимого лечения. Согласно опроснику, который заполняли все пациентки, проходящие лечение бесплодия с применением препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ п/к с использованием препарата Менопур 75 МЕ п/к по показаниям или без него, у большинства пациенток вне зависимости от возрастной группы не возникало никаких сложностей с введением препарата. Большинство пациенток могли вводить препарат самостоятельно под кожу живота и не нуждались в дополнительной помощи медсестры. Анализ опросников показал, что уколы были безболезненными и удобными для ежедневного применения.

На 3-м этапе был проведен фармакоэкономический анализ эффективности высокоочищенных ЧМГ, который выражался соотношением прогнозируемой частоты успешных родов к средним затратам на одну участницу исследо-

вания, составляющим 48 886 руб. Фармакоэкономический анализ был проведен с учетом комбинации факторов влияния: тип протокола, количество переносимых эмбрионов, продолжительность стимуляции и возраст пациентки. Было обнаружено, что максимальная эффективность отмечалась в группе пациенток в возрасте 20–24 лет при стимуляции функции яичников менее 10 дн. по протоколу с аГнРГ и переносе 2 или 3 эмбрионов (51,7 и 60,9% соответственно). Средняя стоимость успешных родов в данном случае составила 94 508 руб. (перенос 2 эмбрионов) и 80 230 руб. (перенос 3 эмбрионов) в государственной клинике, 79 694 руб. и 67 654 руб. соответственно – в коммерческом центре. Для повышения эффективности программ ВРТ и частоты наступления беременности некоторым пациенткам данной возрастной группы был проведен перенос 2 и более эмбрионов. Показаниями к этому являлись неудачные попытки ЭКО в анамнезе, получение эмбрионов низкого качества или настойчивое желание супружеской пары. Необходимо подчеркнуть, что перенос в полость матки более 1 эмбриона, особенно у пациенток молодого возраста, может повысить частоту наступления беременности в программах ВРТ, однако многоплодная беременность сопряжена с высоким риском прерывания, осложнений и рождения недоношенных детей. В данном наблюдательном исследовании частота переноса двоих эмбрионов в полость матки была относительно высокая даже у наиболее перспективных групп пациенток (52% в группе 20–24 лет и 49% в группе 25–29 лет) (табл.).

Минимальная эффективность была получена у пациенток старшей возрастной группы при овариальной стимуляции более 10 дн. и переносе 1 эмбриона (11,8%) по протоколу с антГнРГ. Стоимость одних успешных родов у пациенток в данной группе составила примерно 415 091 руб. в государственной клинике и 350 026 руб. в частной клинике.

На заключительном этапе был проведен анализ влияния использования высокоочищенных ЧМГ на бюджет в рамках среднего тарифа ОМС на проведение процедуры ЭКО (1–4-й этапы). Для анализа был рассчитан средний тариф ОМС, который составил 205 000 руб., при этом доля высокоочищенного ЧМГ, необходимого для овариальной стимуляции, в объемах тарифа соответствует примерно 26 000 руб. (12%).

● **Таблица.** Количество перенесенных эмбрионов в полость матки у пациенток разного возраста

● **Table.** The number of embryos transferred to the uterus in female patients of different ages

| Возраст | Количество участников | Суммарное количество перенесенных эмбрионов | Среднее количество перенесенных эмбрионов |
|---------|-----------------------|---|---|
| 20–24   | 58                    | 88  | 1,52                                      |
| 25–29   | 688                   | 1025  | 1,49                                      |
| 30–34   | 1588                  | 2418  | 1,52                                      |
| 35–39   | 1344                  | 2047  | 1,52                                      |
| 40–43   | 200                   | 301   | 1,50                                      |

В качестве основного оценочного критерия клинической эффективности терапии была взята доля пациенток, которым в протоколе ЭКО был произведен перенос эмбриона. Отмена переноса эмбриона у пациенток, включенных в исследование, была выполнена в 202 циклах (4,9%) по причине риска синдрома гиперстимуляции яичников (83 пациентки, 41,1%), неудовлетворительного качества эмбрионов (70 пациенток, 34,7%), патологии эндометрия (38 пациенток, 18,8%), аномального оплодотворения (2 пациентки, 1,0%) и неудовлетворительного качества ооцитов (2 пациентки, 1,0%). У пациенток с переносом эмбриона в стимулированном цикле был проведен анализ таких клинических показателей эффективности, как число полученных ооцитов MII, частота оплодотворения, дробления, получения хороших/отличных бластоцист, частота наступления беременности (ЧНБ) и частота родоразрешений.

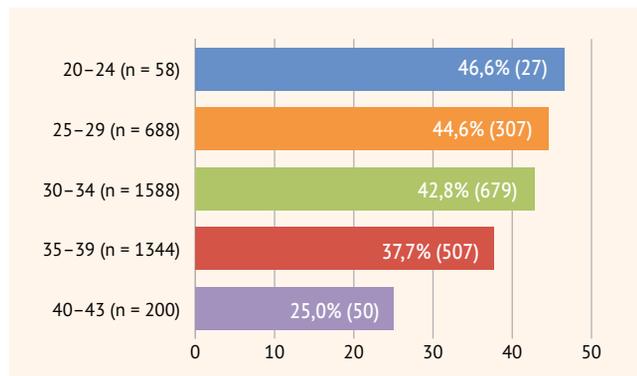
Эмбриологический этап у пациенток, получающих Менопур Мультидозу 1200 МЕ с использованием препарата Менопур 75 МЕ по показаниям или без него, соответствовал удовлетворительным показателям. Частота получения ооцитов MII в каждой возрастной группе находилась в рамках значений КРП (ключевые показатели эффективности). Частота получения дегенеративных ооцитов была одинаковой в каждой возрастной группе и не превышала 5%. Частота оплодотворения и дробления во всех возрастных группах оставалась также удовлетворительной и составляла 84,3 и 96,2% соответственно даже в наименее перспективных группах пациенток (группа старшего репродуктивного возраста). Относительное количество бластоцист хорошего качества соответствовало 59,9%, при этом у пациенток в старшей возрастной группы данный показатель составлял 54,6%.

Для дополнительной оценки клинической эффективности была проанализирована частота наступления клинической беременности из расчета на перенос эмбриона в разных возрастных группах. Частота наступления клинической беременности составляла 46,6% в 1-й группе (20–24 года), 44,4% во 2-й группе (25–29 лет), 42,8% в 3-й группе (30–34 года), 37,7% в 4-й группе (35–39 лет) и 25,0% в 5-й группе (40–43 года) (рис. 3).

Частота прогрессирующей беременности по данным УЗИ малого таза на сроке 12–13 нед. из числа наступивших составляла 92,6% в 1-й группе (20–24 года), 86,0% во 2-й группе (25–29 лет), 82,3% в 3-й группе (30–34 года), 76,3% в 4-й группе (35–39 лет) и 66,0% в 5-й группе (40–43 года) (рис. 4). Средняя частота родов на перенос эмбрионов без деления на протоколы соответствовала 31,5%.

Таким образом, терапия препаратом Менопур Мультидоза 1200 МЕ эффективна независимо от возрастных параметров пациенток, в т. ч. и в группе пациенток старшего репродуктивного возраста, о чем свидетельствует высокий процент наступления клинической беременности, а также рождение живым плодом. По результатам проведенного клинико-экономического анализа применение препарата в перерасчете на одну пациентку остается эффективным не только с точки зрения финансовых затрат, но и с учетом основных показателей клинической эффективности программы ВРТ.

- **Рисунок 3.** Средняя частота наступления клинической беременности без деления на протоколы, %
- **Figure 3.** Average clinical pregnancy rate without division into protocols, %

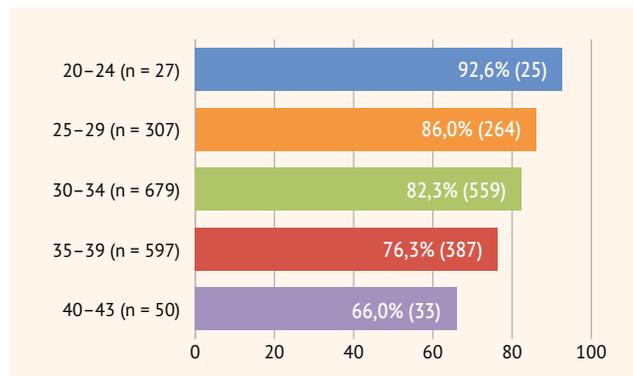


## ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с демографическим спадом и наличием стабильного ежегодного увеличения количества циклов ЭКО в России было принято решение о включении этой процедуры в программу ОМС<sup>8</sup>. Протоколы, используемые для стимуляции функции яичников у пациенток, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО, отличаются друг от друга продолжительностью стимуляции и назначаемыми препаратами [7, 8]. Одним из основополагающих факторов успешного наступления беременности служит рациональный выбор гонадотропина. В настоящее время для стимуляции овариальной функции наиболее широко используются р-ФСГ и высокоочищенные ЧМГ, т. к. они зарекомендовали себя как наиболее эффективные и безопасные препараты [9]. Стоит отметить, что средняя ЧНБ у пациенток в группе Менопур Мультидоза 1200 МЕ в данном наблюдательном исследовании составила 39,3%, в наименее перспективной группе пациенток ЧНБ соответствовала 25%, что отражает высокие показатели эффективности программы ВРТ [9]. Данные, опубликованные в Кокрановском обзоре, проведенном в 2017 г., показывают, что у женщин со сниженными показателями овариального резерва назначение ЛГ-компонента позволяет получить более зрелые, качественные ооциты и может быть более оправданным [10]. Тем не менее большинство исследователей полагают, что даже при сниженных показателях эндогенного ЛГ физиологические свойства данного гормона сохраняются и обеспечивают адекватный фолликулогенез и получение качественных ооцитов. Следовательно, высокоочищенные ЧМГ не уступают р-ФСГ, что было продемонстрировано в данном исследовании, и, вероятно, не превышают их эффективность в отношении получения зрелых ооцитов, качественных бластоцист, ЧНБ и частоте родоразрешений [11–13]. Учитывая сопоставимую эффективность и безопасность высокоочищенных ЧМГ и р-ФСГ, анализ затрат на проведение программы ВРТ с точки зрения фармакоэкономической эффективности представляется крайне актуальным.

<sup>8</sup> Письмо Минздрава России №15-0/10/1-7577, ФОМС №12573/30-4/и от 22.12.2016 «О повышении эффективности процедуры ЭКО за счет средств ОМС». Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_210224/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210224/)

- **Рисунок 4.** Частота прогрессирующей беременности по данным УЗИ на сроке 12–13 нед.
- **Figure 4.** The progressive pregnancy rate according to ultrasound findings at a gestational age of 12–13 weeks



При определении критериев эффективности в данном исследовании были использованы конечные точки, обладающие высокой степенью убедительности при проведении фармакоэкономического анализа и отражающие эффективность проводимой программы ВРТ [14]. К наиболее значимым конечным точкам были отнесены такие показатели, как частота получения зрелых ооцитов, частота оплодотворения и дробления, частота формирования бластоцист, ЧНБ и частота родов в разных возрастных группах. В данном наблюдательном исследовании была показана удовлетворительная эффективность, соответствующая критериям КРІ. Стоит подчеркнуть, что критерии КРІ являются ключевыми показателями деятельности эмбриологической лаборатории, позволяющими измерить степень достижения целей или оптимальность процесса, результативность и эффективность проводимых программ ВРТ.

Результаты данного исследования показали, что большинство пациенток были полностью удовлетворены препаратом, назначенным им для овариальной стимуляции в протоколе ЭКО, и не нуждались в дополнительной помощи для ежедневных инъекций. Кроме этого, было показано, что большинству пациенток (55,6%) не потребовалось введение дополнительных ежедневных инъекций Менопура 75 МЕ п/к, несмотря на то, что 39,6% женщин, включенных в исследование, были старше 35 лет.

Итоговое значение анализа затрат складывалось из стоимости высокоочищенного ЧМГ, необходимого для одного курса овариальной стимуляции в разных возрастных группах. Учитывая, что пациентки старшего репродуктивного возраста со сниженными показателями овариального резерва, как правило, нуждаются в более высоких дозах гонадотропинов, средняя дозировка Менопур Мультидоза составила 2100 МЕ, что эквивалентно затратам 36 700 руб. Согласно проведенному анализу затрат на закупку препаратов у пациенток в аналогичной группе и с предполагаемым субоптимальным ответом яичников на стимуляцию, средняя стоимость препаратов, содержащих р-ФСГ, на 1 цикл стимуляции составила 56000 руб. при средней дозировке 4320 МЕ [15]. В данном исследовании была также проанализирована средняя доза высокоочищенных

ЧМГ, необходимая для получения качественных ооцитов, в разных возрастных группах. У молодых пациенток (группы 1 и 2) средняя доза составила 1070 ЕД и 1260 ЕД, что соответствует невысоким дозам, необходимым для овариальной стимуляции. Стоит отметить, что в некоторых исследованиях было показано, что средняя суммарная доза гонадотропинов, содержащих р-ФСГ, в одном стимулированном цикле составляет около  $2027,8 \pm 133,2$  ЕД [15]. У пациенток старшего репродуктивного возраста, которые нуждаются, как правило, в более высоких дозах гонадотропинов, средняя доза высокоочищенного ЧМГ в данном исследовании составила 2100 ЕД. Результаты исследования, в которое были включены пациентки из аналогичной возрастной группы, показали, что средняя доза, необходимая для получения качественных ооцитов у пациенток старшего репродуктивного возраста со сниженными показателями овариального резерва для фоллитропина альфа, составила в среднем 4320 ЕД [15]. Тем не менее необходимо подчеркнуть, что из данного наблюдательного исследования были исключены все пациентки с низким овариальным резервом, поэтому сравнительно невысокая доза высокоочищенных ЧМГ, назначенная для овариальной стимуляции в данной группе пациенток, может быть целесообразной.

Анализ влияния на бюджет в рамках среднего тарифа ОМС показал, что использование высокоочищенного ЧМГ в доле среднего тарифа ОМС составляет только 12%. Результаты, включающие анализ влияния на бюджет других препаратов (корифоллитропин альфа, фоллитропин альфа, фоллитропин бета), показали, что данные препараты занимают 18, 19 и 23% соответственно [3]. Однако средняя стоимость тарифа ОМС по включенным в анализ регионам составляла 122 993 руб., в отличие от данного наблюдательного исследования. При перерасчете на средний тариф ОМС на настоящий момент высокоочищенные ЧМГ и препараты р-ФСГ занимают сопоставимую долю в объеме тарифа.

Завершая обсуждение преимуществ какого-либо определенного гонадотропина, необходимо отметить, что

анализ сравнительной клинической эффективности применения препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ не выявил существенных различий по основным клиническим показателям эффективности по сравнению с р-ФСГ (число полученных ооцитов МII, частота оплодотворения, дробления, получения бластоцист хорошего/отличного качества, ЧНБ и частота родов) [11–13]. Назначение высокоочищенных ЧМГ пациенткам, проходящим лечение бесплодия методом ВРТ, обеспечивает эффективное использование тарифа ОМС и личных средств на проведение ЭКО, а также имеет невысокую и сопоставимую с другими гонадотропинами долю в стоимости данного тарифа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование схем овариальной стимуляции и необходимость повышения результативности программ ВРТ приводят к тщательному анализу эффективности гонадотропинов в зависимости от способа их получения. Результаты многих 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 овариальной стимуляции у пациенток разных возрастных групп сопровождается хорошими показателями эмбриологического этапа, соответствующими критериям КРП, а также ЧНБ и родоразрешений. Однако в современных условиях необходимо принимать во внимание и экономическую целесообразность назначаемых препаратов. Анализ клинико-экономической эффективности Менопур Мультидозы 1200 МЕ показал, что назначение данного препарата клинически обоснованно и экономически оправдано у пациенток разных возрастных групп.

Поступила / Received 17.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2022

Принята в печать / Accepted 21.02.2022

## Список литературы / References

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*. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-ZHenskoe-besplodie.pdf>. Korsak V.S., Dolgushina N.V., Korneeva I.V., Koloda Yu.A., Smirnova A.A., Anshina M.B. et al. *Female infertility: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-ZHenskoe-besplodie.pdf>.
2. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурьгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год. *Проблемы репродукции*. 2021;27(6):14–29. <https://doi.org/10.17116/repro20212706114>. Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. ART Register of RAHR, 2019. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(6):14–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20212706114>.
3. Боярский К.Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения разных препаратов фолликулостимулирующего гормона для стимуляции овуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения с препаратами антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11):128–136. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.128-136>. Boyarskiy K.Yu. Comparative pharmacoeconomic analysis of using different follicle-stimulating hormone preparations for ovulation stimulation in
4. Setti L.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 Endocrinol Invest*. 2015;38(5):497–503. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0204-4>.
5. 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](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60559-7).
6. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A.M., 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>.
7. 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>.
8. 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>.

9. 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>.
10. Mochtar M.H., Danhof N.A., Ayeleke R.O., der Veen F.V., 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(5):CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005070.pub3>.
11. 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](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61991-8).
12. Cabrera R.A., Stadtmayer 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 recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2005;83(1):42–48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.050>.
13. Hompes P.G.A., 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>.
14. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. *Методологические основы фармакоэкономического анализа*. М.: Медицина; 2011. 128 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19560061>.
15. Habriev R.U., Kulikov A.Yu., Arinina E.E. *Methodological bases of pharmacoeconomic analysis*. Moscow: Medicine; 2011. 128 p. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19560061>.
16. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крылов В.А. Фармакоэкономический анализ лечения бесплодия у женщин с субоптимальным ответом яичников. *Акушерство и гинекология*. 2018;6(7):77–84. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.77-84>.
17. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Krylov V.A. Pharmacoeconomic analysis of infertility treatment in women with a suboptimal ovarian response. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(6):77–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.77-84>.

### 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., Зингеренко Б.В., Макарова Н.П., Драпкина Ю.С.

Статистическая обработка – Макарова Н.П., Зингеренко Б.В., 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, Boris V. Zingerenko, Natalya P. Makarova, Julia S. Drapkina

Statistical processing – Natalya P. Makarova, Boris V. Zingerenko, Julia S. Drapkina

### 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](mailto: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](mailto: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](mailto:v_smolnikova@oparina4.ru)

**Зингеренко Борис Владимирович**, врач акушер-гинеколог, младший 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; [b\\_zingerenko@oparina4.ru](mailto:b_zingerenko@oparina4.ru)

### Information about the authors:

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

**Natalya P. Makarova**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Senior Embryologist, Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; [np\\_makarova@oparina4.ru](mailto:np_makarova@oparina4.ru)

**Veronika Yu. Smolnikova**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; [v\\_smolnikova@oparina4.ru](mailto:v_smolnikova@oparina4.ru)

**Boris V. Zingerenko**, Obstetrician-gynecologist, Junior Researcher, Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; [b\\_zingerenko@oparina4.ru](mailto:b_zingerenko@oparina4.ru)

## Восстановление микробиоты влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом

А.Л. Тихомиров<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1462-4987>, [pacificoff@mail.ru](mailto:pacificoff@mail.ru)

В.В. Казенашев, <https://orcid.org/0000-0002-1599-0399>, [vvkzenashev@gmail.com](mailto:vvkzenashev@gmail.com)

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

### Резюме

Основным метаболитом лактобактерий, регулирующим их противовоспалительные функции, является молочная кислота (МК), поддерживающая физиологическое состояние микробиоценоза влагалища женщин репродуктивного возраста. Нормоценоз влагалища базируется на сочетании кислой среды и колонизационной резистентности. Патогенные и условно-патогенные возбудители колонизируются преимущественно в щелочной среде. МК является важным биологическим субстратом, поддерживающим микробиоту влагалища. В норме реакция влагалищного содержимого – рН от 3,8 до 4,5, и только в этом случае в биотопе преобладают лактобактерии, которые способны объединяться в особые сообщества – биопленки, формируя наиболее мощный фактор защиты влагалища от адгезии и инвазии патогенов: полноценная лактобациллярная биопленка нередко способна предотвращать адгезию даже возбудителей ИППП. Нарушение функционирования каждого из звеньев защиты вагинального микробиома приводит к изменению рН среды обитания и чрезмерному размножению условно-патогенных микроорганизмов. Частым инфекционным синдромом, сопровождающимся дисбалансом вагинальной микробиоты и замещением лактофлоры на различные виды анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus*, *Prevotella*), является бактериальный вагиноз. При назначении антибактериального лечения возможны побочные эффекты: аллергические реакции, гепатотоксичный, нефротоксичный эффекты, кандидоз. В обзоре представлена возможность применения МК, входящей в качестве основы в состав препарата Лактодепантол, – вагинальных суппозиторий, содержащих 100 мг МК в качестве основного фактора, регулирующего естественный состав микробиоты влагалища, и возможность использования вагинальных суппозиторий на основе МК (лактодепантол) для профилактики и лечения бактериального вагиноза в виде монотерапии и в комбинации с противомикробными препаратами.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, патологические вагинальные выделения, биопленки, молочная кислота, лактобактерии

**Для цитирования:** Тихомиров А.Л., Казенашев В.В. Восстановление микробиоты влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом. *Медицинский совет*. 2022;16(5):25–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Evaluation of biomarkers in the studies of keloid tissue after laser therapy

Aleksander L. Tikhomirov<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1462-4987>, [pacificoff@mail.ru](mailto:pacificoff@mail.ru)

Victor V. Kazenashev, <https://orcid.org/0000-0002-1599-0399>, [vvkzenashev@gmail.com](mailto:vvkzenashev@gmail.com)

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

### Abstract

The main metabolite of lactobacilli, regulating their anti-inflammatory functions, is lactic acid (LA), which maintains the physiological state of the microbiocenosis of the vagina of women of reproductive age. Normocenosis of the vagina is based on a combination of acidic environment and colonization resistance. Pathogenic and conditionally pathogenic pathogens are colonized mainly in an alkaline environment. LA is an important biological substrate that supports the vaginal microbiota. Normally, the reaction of the vaginal contents is a pH of 3.8 to 4.5, and only in this case lactobacilli predominate in the biotope, which are able to unite into special communities – biofilms, forming the most powerful factor in protecting the vagina from adhesion and invasion of pathogens: a full-fledged lactobacillary biofilm is often able to prevent adhesion of even STI pathogens. Disruption of the functioning of each of the links of protection of the vaginal microbiome leads to a change in the pH of the habitat and excessive reproduction of conditionally pathogenic microorganisms. A frequent infectious syndrome, accompanied by an imbalance of the vaginal microbiota and the replacement of lactoflora with various types of anaerobic microorganisms (*Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus*, *Prevotella*), is bacterial vaginosis. When prescribing antibacterial treatment, side effects are possible: allergic reactions, hepatotoxic, nephrotoxic, candidiasis. The review presents the possibility of using LA, which is a basis in the composition of the drug Lactodepantol (Femilex®) – vaginal suppositories containing 100 mg of LA, as the main factor regulating the natural composition of the vaginal microbiota and the possibility of using vaginal suppositories based on LA (lactodepantol) for the prevention and treatment of bacterial vaginosis in the form of monotherapy and in combination with antimicrobials.

**Keywords:** bacterial vaginosis, pathological vaginal discharge, biofilms, lactic acid, *Lactobacillus*

**For citation:** Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V. Restoration of the vaginal microbiota in patients with bacterial vaginosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) является одной из наиболее распространенных причин патологических белей у женщин преимущественно репродуктивного возраста, снижая качество жизни, вызывая физический и психологический дискомфорт. Состояния, сопровождающиеся паталогическими выделениями, находятся в первой пятерке самых популярных обращений женщин к акушерам-гинекологам [1–3]. Такая картина наблюдается из года в год. БВ – это полимикробный инфекционный невоспалительный синдром, развивающийся в результате изменения микроэкологии влагалища, при котором нормальная микробиота, представленная преимущественно лактобациллами, полностью или частично замещается высокими концентрациями ( $>10^{6-9}$  КОЕ/мл) другой анаэробной микрофлоры, в частности *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Porphyromonas spp.* и др. [4]. БВ характеризуется чрезмерно высокой концентрацией облигатных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов при резком снижении/отсутствии молочнокислых бактерий во влагалище. При этом численность лейкоцитов значительно не увеличивается, что в целом отражает отсутствие выраженной воспалительной реакции. Нарушение функционирования каждого из звеньев защиты вагинального микробиома приводит к изменению pH среды обитания и чрезмерному размножению условно-патогенных микроорганизмов (*Bacteroides/Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*). Нарушения микробиоты в ряде случаев могут сопровождаться выраженной симптоматикой, а в ряде случаев клинические проявления могут отсутствовать. Так, по данным репрезентативного исследования у 50% женщин БВ протекал бессимптомно [5].

У здоровых женщин репродуктивного возраста выделяют как минимум 5 типов вагинальной микробиоты:

- Тип I, в котором доминируют *Lactobacillus crispatus*.
- Тип II – *Lactobacillus gasseri*.
- Тип III – *Lactobacillus iners*.
- Тип IV – *Lactobacillus jensenii*.
- Тип V, где *Lactobacillus* представлены в незначительном количестве, основная часть – полимикробная комбинация (факультативные и облигатные анаэробы, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Clostridiales*) [6, 7].

Патогенные и условно-патогенные возбудители колонизируются преимущественно в щелочной среде. Нормоценоз влагалища, наоборот, базируется на сочетании кислой среды и колонизационной резистентности.

Когда в биотопе преобладают лактобактерии, способные объединяться в особые сообщества – биопленки, формируется наиболее мощный фактор защиты влагалища от адгезии и инвазии патогенов: полноценная лактобациллярная биопленка нередко способна предотвращать адгезию даже возбудителей ИППП [8].

Основное место среди индигенных влагалищных бактерий занимает род *Lactobacillus*. В настоящее время выделено около 20 видов различных представителей лактофлоры, населяющих вагинальный биотоп. В норме *Lactobacillus spp.* определяются во влагалище в концентрации до  $10^9$  КОЕ/мл и участвуют в поддержании гомеостаза в пределах вагинального биотопа в кооперации с локальными неадаптивными факторами иммунной системы. В результате взаимодействия секретируемой нейтрофилами миелопероксидазы, продуцируемыми *Lactobacillus spp.* пероксидом водорода и хлоридами, образуется хлорноватистая кислота – оксидант, обладающий выраженной антимикробной активностью по отношению к облигатным и условно-патогенным микроорганизмам. Мурамилпептид клеточной стенки *Lactobacillus spp.* стимулирует систему местного иммунитета через активацию макрофагов и повышение синтеза секреторных иммуноглобулинов, интерферонов и IL-1. Кроме этого, участие *Lactobacillus spp.* в иммунологической защите влагалищного микробиоценоза реализуется благодаря их способности усиливать активность фермента мурамидазы, разрушающего клеточные стенки бактерий путем гидролиза пептидогликана. Степень интенсивности метаболизма гликогена до молочной кислоты определяется видовой принадлежностью *Lactobacillus spp.* Так, доминирование *L. crispatus* обеспечивает самый низкий pH влагалищной среды, поскольку *L. crispatus* является одним из самых активных представителей вагинальной микробиоты, участвующих в метаболизме гликогена. Напротив, преимущественная колонизация влагалища *L. iners* ассоциирована с самой низкой физиологической концентрацией молочной кислоты, что объясняет повышенную частоту развития БВ у женщин с преобладанием лактобактерий данного вида [9].

Наличие противовоспалительных свойств у лактофлоры подтверждает тот факт, что *L. crispatus* и *L. jensenii* в эксперименте снижали синтез провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в вагинальном эпителии [10]. Обнаруженные эффекты могут служить обоснованием для применения в практике пробиотических штаммов лактобактерий для подавления воспалительных каскадов, сопровождающих отдельные цервиковагинальные инфекции.

Кроме этого, наличие высокой адгезивной активности у *Lactobacillus spp.*, связанной с липотейхоевыми кис-

лотами клеточной стенки, конкурентно препятствует фиксации условно-патогенных микроорганизмов к влажной эпителию. И наконец, надежным защитным фактором вагинального биотопа являются антимикробные соединения – бактериоцины и бактериоциноподобные вещества, секретируемые *Lactobacillus spp.*, функционально нарушающие структуру цитоплазматической мембраны патогенов [4].

Защитные свойства лактобактерий:

- Выработка молочной кислоты – поддержание pH 3,8–4,5.
- Конкуренция за рецепторы адгезии с патогенными микроорганизмами.
- Активирование иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам (активации фагоцитарной и ферментативной активности, стимуляции выработки секреторного иммуноглобулина (sIgA), лизоцима и лактоцина).
- Выработка  $H_2O_2$ . Особенно активно вырабатывают перекись водорода *L. crispatus* и *L. jensenii* [11].

В случае изменения микробиоценоза влагалища и увеличения pH создаются неблагоприятные условия для роста лактобактерий и благоприятные – для размножения бактерий, которые ассоциируются с БВ. Безусловно, БВ сам по себе является значимой проблемой, но его осложнения еще более опасны и грозны. Так, осложнениями БВ являются: хориоамнионит, ранние и поздние выкидыши, амнионит, преждевременное излитие околоплодных вод (возрастает в 2,6–3,8 раза), преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела и внутриутробной инфекцией, повышается риск травмы промежности в родах, послеродового эндометрита, послеродового сепсиса, перикаулитита. БВ является ко-фактором развития папилломавирусной инфекции [12], активации скрыто протекающей вирусной инфекции (низкий редокс-потенциал и гипоксия тканей влагалища при высоком значении pH), создает условия для колонизации мочеполовых органов возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в 32% БВ встречается при трубном бесплодии, не менее чем в 35% выступает основной причиной воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) [1, 4, 13–15]. При БВ повышается риск заражения и передачи ИППП: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis* [16], *M. Genitalium* [17], ВПГ-2 [16], вируса иммунодефицита человека [4, 18, 19].

## ФАКТОРЫ РИСКА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

- характер половой жизни: нетрадиционный секс (орально-генитальные, ректально-вагинальные контакты), количество и частая смена половых партнеров, начало половой жизни в юном возрасте [20, 21];
- частые вагинальные спринцевания [22];
- нарушение анатомии влагалища, вульвы, шейки матки;
- ятрогенные дисбиозы половых путей: антибиотикотерапия без учета выявленных микробных агентов и последующего восстановления влагалищного биоценоза;
- применение внутриматочных средств, спермицидов с целью контрацепции;
- перенесенные ИППП: гонорея, хламидиоз, трихомониаз;

- гипоэстрогенные состояния;
- курение.

БВ-ассоциированные бактерии способны к биооплодотворению, биопленки имеют высокую степень организации, плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища [23]. Концентрация некоторых микроорганизмов в биопленке может достигать до  $10^{11}$  КОЕ/мл. При БВ микробные биопленки образуются у 90% пациенток. Именно биопленки часто становятся причиной рецидивов БВ у 70% женщин в течение 9 мес. после курса проведенной терапии [24].

Микробы внутри сообществ снижают метаболическую активность, тесно прилегают друг к другу и имеют минимальную свободную поверхность для контакта с матриксом. Результатом образования сообществ и биопленок является выживание бактерий и грибов в присутствии антибиотиков в количествах, в сотни раз больших, чем подавляющая концентрация лекарственных средств. Микроорганизмы в сообществах практически недоступны для факторов иммунной защиты. Антибиотики в обычных и даже повышенных дозах оказываются неэффективными, поскольку не проникают в биопленку в концентрации, способной справиться с микроорганизмами. Соответственно, оправдана стратегия расщепления биопленки для достижения оптимальной эффективности антимикробной или пробиотической терапии. В последнее время возник интерес к терапии, направленной в первую очередь на разрушение БВ-ассоциированной биопленки, не выдерживающей низкого pH [25].

## ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Современным подходом к лечению вагинальных инфекций и нарушений микробиоты влагалища признан двухэтапный подход.

- На первом этапе выполняется полная эрадикация БВ-ассоциированных микроорганизмов из влагалища и восстановление оптимальной биохимической среды вагинального биотопа с достижением уровня pH < 4,5.
- На втором этапе создаются условия для восстановления колонизационной резистентности влагалища за счет нормальной лактофлоры, восстановление достаточного количества лактобактерий путем использования пробиотиков (табл.).

К современным проблемам лечения БВ относятся:

- нарастающая глобальная проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов. Большинство антибиотиков не обладают избирательностью в отношении патогенов и уничтожают не только патогены, но и здоровую микробиоту человека [26]. Другими серьезными следствиями применения антибиотиков является формирование резистентности микробов к их действию и неблагоприятные побочные эффекты: аллергические реакции, гепатотоксичный, нефротоксичный эффекты, кандидоз. Уже существуют микроорганизмы, которые вызывают заболевания, не поддающиеся лечению из-за их стойкости к действию всех известных классов антибиотиков. Так, прогнозируется, что в 2050 г. ежегодно будут умирать 10 млн человек

- **Таблица.** Схемы лечения бактериального вагиноза
- **Table.** Treatment regimens for bacterial vaginosis.

| Первый этап терапии   | Второй этап терапии  |
|---|--|
| <b>Средства первого выбора</b>  |  |
| Метронидазол 500 мг, per os 2 раза в сутки 7 дней   | Живые лактобациллы (лактобактерии ацидофильные), вагинальные таблетки, 1–2 р/сут, 6–12 дней  |
| Тинидазол 2,0 г, per os 1 раз в сутки в течение 3 дней  | Живые лактобациллы (лактобактерии), вагинальные капсулы, 2 р/сут, 7 дней   |
| Клиндамицин 300 мг, внутрь 2 р/сут, 7 дней  | Лактобациллы (пробиотические штаммы лактобактерий), капсулы внутрь, 1 р/сут, 14 и более дней   |
| <b>Альтернативные средства</b>  |  |
| Метронидазол 750 мг + миконазола нитрат 200 мг, вагинальные свечи, 1 р/сут 7 дней   | Аскорбиновая кислота, вагинальные таблетки, 1 р/сут, 6–15 дней   |
| Клиндамицин, вагинальный крем 2%, 1 р/сут, 7 дней   | Молочная кислота, свечи вагинальные, 1 р/сут, 10 дней  |
| Орнидазол 500 мг + Неомицин 65000 ME + Эконазол 100 мг + Преднизолон 3 мг (комбинированный препарат) per vaginam по 1 вагинальной таблетке в течение 6–9 дней     | Лактобактерии ацидофильные ( <i>Lactobacillus acidophilus</i> ) per vaginam по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день в течение 5–10 дней   |
| Хлоргексидин 16 мг per vaginam по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней и/или Молочная кислота 100 мг per vaginam по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней | Лактобактерии ( <i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35</i> ) per vaginam по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней |
| Деквалиния хлорид, вагинальные таблетки, 1 р/сут, 6 дней  | Молочная кислота, гель вагинальный   |
| Повидон-йод, вагинальные свечи, 1–2 р/сут, 7–14 дней  | Молочная кислота, гель вагинальный   |
| <b>Во время беременности</b>  |  |
| Деквалиния хлорид, вагинальные таблетки, 1 р/сут, 6 дней (в I триместре)  | Живые лактобациллы (лактобактерии ацидофильные), вагинальные таблетки, 1–2 р/сут, 6–12 дней  |
| Метронидазол 750 мг + миконазола нитрат 200 мг, вагинальные свечи, 1 р/сут, 7 дней (со II триместра)  | Живые лактобациллы (лактобактерии) вагинальные капсулы, 2 р/сут, 7 дней  |
| Хлоргексидин 16 мг per vaginam по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней и/или Молочная кислота 100 мг per vaginam по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней | Лактобактерии ( <i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35</i> ) per vaginam по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней |
| Метронидазол 250 мг, внутрь 3 р/сут, 7 дней (только со II триместра)  | Лактобациллы (пробиотические штаммы лактобактерий), капсулы внутрь, 1 р/сут, 14 и более дней   |
| Клиндамицин 300 мг, внутрь 2 р/сут, 7 дней или вагинальный крем 2%, 1 р/сут, 7 дней (только с II триместра)   |  |
| <b>Европейское руководство IUSTI/ВОЗ. Схема лечения бактериального вагиноза</b>   |  |
| Метронидазол, гель 0,75% 5,0 г интравагинально в течение 5 дней   |  |
| Клиндамицин, крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь), в течение 7 дней  |  |
| Клиндамицин 300 мг per os 2 раза в день 7 дней  |  |
| <b>Рекомендации CDC (агентство Министерства здравоохранения США). Схема лечения бактериального вагиноза</b>   |  |
| Метронидазол 500 мг per os два раза в день в течение 7 дней   |  |
| Метронидазол, гель 0,75% 5,0 г интравагинально в течение 5 дней   |  |
| Клиндамицин, крем 2% 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки (на ночь), в течение 7 дней  |  |
| <b>Альтернативная схема</b>   |  |
| Тинидазол 2,0 г per os два раза в день в течение 2 дней   |  |
| Тинидазол 1,0 г per os два раза в день в течение 5 дней   |  |
| Клиндамицин 300 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней  |  |
| Клиндамицин свечи 100 мг интравагинально на ночь в течение 3 дней   |  |

от болезней, вызванных устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами, что диктует поиск альтернативных методов лечения;

- низкая приверженность ко второму этапу терапии БВ;
- формирование биопленок, которые препятствует адгезии лактобацилл и подавляют их рост, способствуя выработке резистентности анаэробов к антибактериальным препаратам.

Лечение, направленное на восстановление «здорового» микробиома влагалища женщины и поддержание гомеостаза, крайне необходимо для предотвращения рецидивирующего БВ и его осложнений.

Молочная кислота: природный антисептик (разрушает бактериальную мембрану), подавляет рост патогенных бактерий, естественный иммуномодулятор (активация выработки IL-23, IL-17, активация лимфоцитов) [27]. Использование молочной кислоты для вагинального применения является физиологически обоснованным, т. к. лактат участвует в поддержании местной иммунологической резистентности. Вагинальные свечи (лактодепантол), содержащие молочную кислоту, эффективно (до 91%) восстанавливают микробиоту при БВ даже в режиме монотерапии [28]. МК разрушает биопленки, способствует размножению собственных лактобактерий, препятствует размножению условно-патогенной флоры. В рекомендациях CDC 2015 г. была предусмотрена одноэтапная терапия БВ. Однако частота рецидивов БВ после применения метронидазола сразу после лечения составляла 30%. У более 50% женщин симптомы БВ рецидивировали в течение 12 мес. после лечения [24]. В связи с этим в 2021 г. CDC рекомендованы вагинальные пробиотики с лактобактериями последовательно после противомикробной терапии с целью профилактики рецидивов вагинальных инфекций<sup>1</sup>.

Ряд исследований [28, 29] показал высокую эффективность и безопасность применения вагинальных суппозитивов с МК (лактодепантол 100 мг), особенно их одновременное сочетание с хлоргексидином (16 мг) или метронидазолом. Отмечено эффективное и безопасное действие МК на влагалищную микрофлору при БВ и биоценоз в целом: выраженная активация роста лактобактерий при

значительном и быстром снижении уровня *Gardnerella/Prevotella bivia*. Полученные результаты позволяют рекомендовать лактодепантол как для монотерапии, так и в комбинации с хлоргексидином для лечения БВ на первом этапе. Введение во влагалище экзогенной МК подкисляет вагинальную среду, оказывает прямое бактерицидное и фунгицидное действие, стимулирует и поддерживает индигенные лактобациллы. МК обладает противомикробным действием, изменяя морфологические свойства и функциональное состояние клеток условно-патогенных бактерий и грибов, проявляет в 2 раза большую антимикробную активность по сравнению с рядом других пробиотиков. В многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано эффективное лечение БВ вагинальными суппозиториями, содержащими 100 мг МК как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метронидазолом или хлоргексидином [29–31].

Изучение активности молочной кислоты *in vitro* доказало сочтанное действие МК и *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35*, в результате происходило усиление противомикробного действия пробиотиков при их совместном применении с МК [32].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МК клинически и микробиологически эффективна для лечения БВ, не вызывая побочных эффектов. МК разрушает биопленки, способствует размножению собственных лактобактерий, препятствует колонизации условно-патогенной флоры. Применение вагинальных суппозитивов с МК (лактодепантол 100 мг) является эффективным средством лечения БВ. Комбинация МК и хлоргексидина обеспечивает лучшие долгосрочные результаты лечения БВ, способствуя восстановлению колонизации влагалища лактобактериями.

Интравагинальное интермиттирующее применение МК безопасно, эффективно и является предпочтительной альтернативой антибиотикотерапии у пациенток с рецидивирующим БВ.



Поступила / Received 24.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2021

Принята в печать / Accepted 17.12.2021

<sup>1</sup> Sexually transmitted infections treatment guidelines. CDC 24/7, 2021.

## Список литературы / References

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. *Гинекология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 1056 с. Savel'yeva G.M., Sukhoi G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B. *Gynecology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 1056 p. (In Russ.)
2. Bradshaw C.S., Brotman R.M. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infect Dis*. 2015;15:292. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1027-4>.
3. Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E., McClelland R.S., Barnabas R.V. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2019;46(5):304–311. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>.
4. Кира Е.Ф. *Бактериальный вагиноз*. М.: МИА; 2012. 472 с. Kira E.F. *Bacterial vaginosis*. Moscow: MIA; 2012. 472 p. (In Russ.)
5. Koumans E.H., Sternberg M., Bruce C., McQuillan G., Kendrick J., Sutton M., Markowitz L.E. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis*. 2007;34(11):864–869. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318074e565>.
6. Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017;595(2):451–463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>.
7. Brooks J.P., Buck G.A., Chen G., Diao L., Edwards D.J., Fettweis J.M. Changes in vaginal community state types reflect major shifts in the microbiome. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2017;28:1303265. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1303265>.
8. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: review. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(7):462–473. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181e09621>.
9. Witkin S.S., Mendes-Soares H., Linhares I.M., Jayaram A., Ledger WJ., Forney L.J. Influence of Vaginal Bacteria and d- and l-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. *MBio*. 2013;4(4):e00460–13. <https://doi.org/10.1128/mbio.00460-13>.
10. Rose W.A., McGowan C.L., Spagnuolo R.A., Eaves-Pules T.D., Popov V.L., Pules V.D. Commensal bacteria modulate innate immune responses of vaginal epithelial cell multilayer cultures. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e32728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032728>.

11. Balkus J.E., Mitchell C., Agnew K., Liu C., Fiedler T., Cohn S.E. et al. Detection of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in the vagina: a comparison of culture and quantitative PCR among HIV-1 seropositive women. *BMC Infect Dis.* 2012;12:188. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-188>.
12. Brusselselaers N., Shrestha S., van de Wijgert J., Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):9–18.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011>.
13. Donders G.G., Van Calsteren C., Bellen G., Reybrouck R., Van den Bosch T., Riphagen I., Van Lierde S. Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010. <https://doi.org/10.1002/uog.7568>.
14. Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. *Акушерство и гинекология.* 2018;(3):150–156. Режим доступа: <http://pustotina.ru/docs/bakterialnyj-vaGINOZ-patogenez-diagnostika-lechenie-i-profilaktika.pdf>.  
Pustotina O.A. Bacterial vaginosis: pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(3):150–156. (In Russ.) Available at: <http://pustotina.ru/docs/bakterialnyj-vaGINOZ-patogenez-diagnostika-lechenie-i-profilaktika.pdf>.
15. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия.* М; 2017. 872 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Akusherskaya-agressiya-v-2.0.pdf?ysclid=I0ruyk6ti0>.  
Radzinsky V.E. *Obstetric aggression.* Moscow; 2017. 872 p. (In Russ.) Available at: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Akusherskaya-agressiya-v-2.0.pdf?ysclid=I0ruyk6ti0>.
16. Abbai N.S., Reddy T., Ramjee G. Prevalent bacterial vaginosis infection—a risk factor for incident sexually transmitted infections in women in Durban, South Africa. *Int J STD AIDS.* 2016;27(14):1283–1288. <https://doi.org/10.1177/0956462415616038>.
17. Lokken E.M., Balkus J.E., Kiarie J., Hughes J.P., Jaoko W., Totten P.A. et al. Association of recent bacterial vaginosis with acquisition of *Mycoplasma genitalium*. *Am J Epidemiol.* 2017;186(2):194–201. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx043>.
18. Gosmann C., Anahar M.N., Handley S.A., Farcasanu M., Abu-Ali G., Bowman B.A. et al. Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women. *Immunity.* 2017;46(1):29–37. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.013>.
19. McClelland R.S., Lingappa J.R., Srinivasan S., Kinuthia J., John-Stewart G.C., Jaoko W. et al. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(5):554–564. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30058-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30058-6).
20. Kenyon C.R., Buyze J., Klebanoff M., Brotman R.M. Association between bacterial vaginosis and partner concurrency: a longitudinal study. *Sex Transm Infect.* 2018;94(1):75–77. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2016-052652>.
21. Bautista C.T., Wurapa E., Sateran W.B., Morris S., Hollingsworth B., Sanchez J.L. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016;3:4. <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0074-5>.
22. Gondwe T., Ness R., Totten P.A., Astete S., Tang G., Gold M.A. et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect.* 2020;96(6):439–444. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-054191>.
23. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhoff A., Swidsinski S., Hale L.P., Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):1013–1023. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2>.
24. Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J., Garland S.M., Morris M.B., Moss L.M. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis.* 2006;193(11):1478–1486. <https://doi.org/10.1086/503780>.
25. Muzny C.A., Schwelbe J.R. Biofilms: an underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):601–604. <https://doi.org/10.1093/cid/civ353>.
26. Sullivan A., Edlund C., Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect. Dis.* 2001;(2):101–114. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00066-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00066-4).
27. Mossor H., Linhares I.M., Bongiovanni A.M., Ledger W.J., Witkin S.S. Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):840–846. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822da9e9>.
28. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология.* 2012;(7):59–67. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-podhody-k-vyboru-preparata-lokalnogo-deistviya-v-terapii-bakterialnogo-vaginoza.html>.
29. 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>.
30. Кира Е.Ф., Пекарева О.Г., Молчанов О.Л., Мальцева Л.И., Аксененко В.А., Селихова М.С. и др. Сравнительный анализ эффективности безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотики. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Акушерство и гинекология.* 2016;(9):87–93. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.9.87-93>.
31. Кира Е.Ф., Коршакова Н.Ю. Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности монотерапии бактериального вагиноза вагинальным применением молочной кислоты. *Акушерство и гинекология.* 2018;(5):96–101. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.96-101>.
32. Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю. Изучение активности молочной кислоты in vitro и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища. *Акушерство и гинекология.* 2017;(11):84–90. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Izuchenie-aktivnosti-molochnoi-kisloty-in-vitro-i-ee-znachenie-dlya-klinicheskoi-praktiki-v-lechenii-infekcii-vlagalisha.html>.
33. Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю. To study the activity of lactic acid in vitro and its significance for clinical practice in the treatment of vaginal infections. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2017;(11):84–90. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Izuchenie-aktivnosti-molochnoi-kisloty-in-vitro-i-ee-znachenie-dlya-klinicheskoi-praktiki-v-lechenii-infekcii-vlagalisha.html>.

### Информация об авторах:

**Тихомиров Александр Леонидович**, д.м.н., Заслуженный врач РФ, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1; [pacifcoff@mail.ru](mailto:pacifcoff@mail.ru)

**Казенашев Виктор Викторович**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1; [vkzenashev@gmail.com](mailto:vkzenashev@gmail.com)

### Information about the authors:

**Aleksander L. Tikhomirov**, Dr. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; [pacifcoff@mail.ru](mailto:pacifcoff@mail.ru)

**Victor V. Kazenashev**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; [vkzenashev@gmail.com](mailto:vkzenashev@gmail.com)

# Ожирение у женщин: актуальные аспекты нарушений репродуктивного здоровья

**Ю.С. Артеменко**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2116-1420>, [iu.pavlova@yandex.ru](mailto:iu.pavlova@yandex.ru)

**М.Б. Хамошина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>, [khamoshina@mail.ru](mailto:khamoshina@mail.ru)

**В.А. Рябова**<sup>2</sup>, [mikhevalentina@yandex.ru](mailto:mikhevalentina@yandex.ru)

**З.В. Зюкина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2756-1962>, [zoya.zukina@yandex.ru](mailto:zoya.zukina@yandex.ru)

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

## Резюме

В последние десятилетия во всем мире сформировалась устойчивая тенденция к росту распространенности ожирения и избыточной массы тела, в том числе у женщин. Для лиц с ожирением характерна более высокая частота встречаемости болезней сердца и сосудов, инсульта, остеоартрита, диабета и репродуктивных нарушений. У тучных женщин, как правило, развивается дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что проявляется расстройствами менструации, ановуляцией и бесплодием. Будучи эндокринным органом, жировая ткань высвобождает ряд биоактивных молекул, прежде всего адипокинов. Они по-разному взаимодействуют с множеством молекулярных путей, способствуя развитию инсулинорезистентности, воспаления, артериальной гипертензии, повышению риска сердечно-сосудистых событий, нарушений свертывания крови, дифференцировки и созревания ооцитов. Кроме того, у женщин с ожирением и метаболическим синдромом чаще возникают проблемы с зачатием и вынашиванием беременности, связанные с дисфункцией эндометрия, у них значимо хуже результаты лечения при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Не менее важно пагубное влияние ожирения на эндометрий вне беременности, что повышает риски развития аномальных маточных кровотечений. Гормоны, синтезируемые жировой тканью, могут оказывать значительное влияние на функцию матки/эндометрия и, следовательно, влиять на количество менструальной кровопотери. Противоречивые результаты отмечаются у пациенток с эндометриозом. Корреляция индекса массы тела с риском возникновения эндометриоза не была доказана в клинических исследованиях, но отмечалась ассоциация между его значением и степенью тяжести заболевания. В обзоре показаны современные представления о патогенезе заболеваний органов репродуктивной системы и нарушений ее функций у пациенток с ожирением и избыточной массой тела.

**Ключевые слова:** адипокины, половое развитие, бесплодие, эндометриоз, аномальное маточное кровотечение, хроническое воспаление, молекулярно-генетические маркеры

**Для цитирования:** Артеменко Ю.С., Хамошина М.Б., Рябова В.А., Зюкина З.В. Ожирение у женщин: актуальные аспекты репродуктивного здоровья. *Медицинский совет.* 2022;16(5):32–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-32-39>

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Obesity in women: current aspects of reproductive health disorders

**Yulia S. Artemenko**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2116-1420>, [iu.pavlova@yandex.ru](mailto:iu.pavlova@yandex.ru)

**Marina B. Khamoshina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>, [khamoshina@mail.ru](mailto:khamoshina@mail.ru)

**Valentina A. Ryabova**<sup>2</sup>, [mikhevalentina@yandex.ru](mailto:mikhevalentina@yandex.ru)

**Zoya V. Zyukina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2756-1962>, [zoya.zukina@yandex.ru](mailto:zoya.zukina@yandex.ru)

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

## Abstract

Obesity and overweight tend to increase in prevalence in the whole world. Obese people have a higher incidence of cardiovascular diseases, stroke, osteoarthritis, diabetes mellitus and reproductive system diseases. This is especially evident in women. Hormonal imbalances is developed among obese women in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, typically there are menstruation disorders, anovulation and female infertility. Adipose tissue is an endocrine organ, with an intricate role in bioactive molecules secrete, in particularly adipokines, which interact differently with a variety of molecular pathways, contribute to the development of insulin resistance, inflammation, hypertension, increased risk of cardiovascular events, disorders of blood clotting, differentiation and maturation of oocytes. In addition, women with obesity and metabolic syndrome have problems with conception at the endometrial level often, a significantly higher risk of having a miscarriage, and worse assisted reproductive technology outcomes. Obesity has negative effects on the endometrium in non-pregnant women, it is increasing the risk of abnormal uterine bleeding. Hormones derived from adipose tissue could be affected on the function of the uterus/endometrium and, consequently, affect the amount of menstrual blood loss. Contradictory results are observed in patients with endometriosis. The

correlation of body mass index to the risk of endometriosis has not been proven in clinical studies, but there was a direct relationship between the severity of endometriosis and a high body mass index. The review presents possible relationships of diseases of the reproductive system with obesity and overweight, determining their development and pathogenesis of disorders of the formation of the functions of reproductive organs.

**Keywords:** obesity, reproductive health, adipokines, sexual development, female infertility, endometriosis, abnormal uterine bleeding, chronic inflammation, molecular genetic markers

**For citation:** Artemenko Yu.S., Khamoshina M.B., Ryabova V.A., Zyukina Z.V. Obesity in women: current aspects of reproductive health disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-32-39>

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

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение определяется как чрезмерное и аномальное накопление жира в организме, которое приводит к развитию сопутствующих заболеваний и осложнений, а также нарушению работы всего организма<sup>1</sup>. Количество жировой ткани в организме оценивают с помощью индекса массы тела (ИМТ) (кг/м<sup>2</sup>), который составляет основу классификации ВОЗ. Диагноз «избыточный вес» или «ожирение» у взрослых устанавливают в случаях, когда:

- ИМТ больше или равен 25 – избыточный вес;
- ИМТ больше или равен 30 – ожирение<sup>2</sup>.

Во всем мире количество людей, страдающих ожирением и избыточной массой тела, в 2016 г. достигло 1,9 млрд. По оценкам ВОЗ, к концу второй декады XXI в. доля лиц с ожирением или избыточной массой тела почти в 3 раза превысила аналогичный показатель с 1975 г.<sup>3</sup> При этом избыточная масса тела присутствует у 30–70% населения, а 10–30% людей страдают ожирением<sup>4</sup>. На территории Российской Федерации по данным за 2016 г. доля пациентов с избыточной массой тела составляла 62%, с ожирением – 26,2% [1]. С каждым годом отмечается рост числа пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а с сохранением подобной тенденции количество людей с данной патологией к 2030 г. достигнет 60% всего населения [2].

Ожирение влечет за собой огромное экономическое бремя, повышая расходы здравоохранения [3]. Это обусловлено преимущественно проблемами сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ сна [4]. Помимо вышеперечисленных заболеваний, ожирение у женщин также ассоциировано с репродуктивными, акушерскими и перинатальными осложнениями [5]. Высокий ИМТ связан с ранним менархе, нерегулярным циклом, бесплодием, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), аномальными маточными кровотечениями и онкогинекологическими заболеваниями [6–14].

Жировую ткань дефинируют как эндокринный орган, который играет важную роль в регуляции многих физиологических процессов, таких как дифференцировка и созревание ооцитов, имплантация, иммунный ответ, метаболизм глюкозы и липидов. Указанные выше процессы реализуются посредством секреции различных биоактивных цитокинов, называемых адипокинами, участвующих в регуляции метаболических и воспалительных процессов [15]. Нормальные уровни адипокинов имеют решающее значение для поддержания целостности оси «гипоталамус – гипофиз – яичник» (ГГЯ), а также для регуляции овуляции, успешной имплантации эмбриона и в целом физиологической беременности [15]. Семейство адипокинов, секретируемых клетками жировой ткани, представляет собой гормоны или специфические для жировой ткани цитокины (лептин, адипонектин, резистин, висфатин и оментин), и неспецифические для жировой ткани цитокины, а именно интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-1β, фактор некроза опухоли α (ФНОα), ретинол-связывающий белок 4 (RBP4), липокалин 2 (LCN2), хемерин. Функции жировой ткани у людей с ожирением нарушены [16], при этом aberrantная секреция адипокинов способствует изменению воспалительных реакций, функций эндотелиальных клеток и коагуляционного потенциала крови.

## ОЖИРЕНИЕ И ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

На сегодняшний день является доказанной взаимосвязь ожирения с ранним половым созреванием у девочек [17]. Лептин, продукт гена *LEP*, представляет собой пептидный гормон, состоящий из 167 остатков. Он в первую очередь секретируется жировой тканью. После попадания из жировой ткани в кровоток лептин достигает своих рецепторов в органах и тканях, включая гипоталамус, с помощью различных механизмов [18]. Связывание лептина с длинной формой его рецептора (LEPR) активирует хорошо изученный нижестоящий сигнальный путь, который регулирует потребление пищи и расход энергии [19]. Центральная система меланокортина является мишенью лептина для регулирования энергии и поддержания нормального уровня глюкозы в крови [20].

Связываясь на поверхности гипоталамуса с LEPR, лептин запускает два пути регуляции энергетического гомеостаза. Первый, анорексигенный путь заключается в переходе в активную форму проопиомеланокортиновых нейронов, преобразовании проопиомеланокортина (POMC) в зрелый α-меланоцитстимулирующий гормон

<sup>1</sup> WHO. Obesity and overweight. 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

<sup>2</sup> Ibid.

<sup>3</sup> Ibid.

<sup>4</sup> Европейское региональное бюро ВОЗ. Проблема ожирения: краткие статистические данные. Режим доступа: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>.

( $\alpha$ -MSH), в результате чего формируется сигнал о снижении потребления энергии. POMC под действием прогормона конвертазы (PC) распадается на пептиды ( $\gamma$ ,  $\beta$ -липотропин, эндорфины,  $\gamma$ ,  $\beta$ -,  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон (MSH) и аденокортикотропный гормон (ACTH)). Эти пептиды стимулируют рецепторы меланокортина (MCR), два из которых (MC3R и MC4R) регулируют изменения массы тела [21]. Второй, орексигенный путь заключается в передаче сигнала в центральную нервную систему о состоянии сытости путем ингибирования секреции нейропептида, агути-родственного белка (AgRP), и нейропептида Y (NPY), экспрессируемого нейронами AgRP/NPY [22]. Высокие уровни циркулирующего лептина, наблюдаемые у женщин с ожирением, подтверждают концепцию резистентности к лептину. Данная десенсибилизация к лептину может быть обратима при снижении массы тела [23].

Объяснение инициации раннего начала полового созревания можно найти в абберантной секреции адипокинов. Чрезмерный синтез лептина при ожирении способствует преждевременной активации гипоталамо-гипофизарной оси через стимуляцию секреции ксипептина [24]. Напротив, в экспериментальных исследованиях у мышей с генетическими мутациями гена *LEP*, в результате которых имели место недостаточность лептина или его полное отсутствие, развивались гипогонадотропное состояние и, как следствие, нарушение полового развития. Данное состояние было обратимо при введении экзогенного лептина или трансплантации жировой ткани [9].

Адипонектин также является регулятором начала полового созревания, поскольку он ингибирует секрецию ксипептина и гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) в гипоталамусе и тормозит высвобождение фолликуло-стимулирующего и лютеинизирующего гормонов в гипофизе, тем самым подавляя наступление полового созревания [25–27]. Люди с ожирением часто имеют низкий уровень адипонектина. Кроме того, у них часто развивается хроническое воспаление, на которое может указывать высокий уровень циркулирующих воспалительных цитокинов, таких как ФНО $\alpha$  и ИЛ-6, которые изменяют и ингибируют экспрессию адипонектина [28].

Существует ряд исследований, которые предполагают взаимосвязь ожирения и сроков полового развития у девочек на генетическом уровне. Общность генетических маркеров, таких как FTO, FAIM2, GNPDA2, TMEM18, TFAP2B и MSRA, отвечающих как за ожирение, так и за половое развитие, объясняет более ранний возраст наступления менархе у данных групп пациенток [6, 7].

Таким образом, лептин, адипонектин и воспалительные цитокины, продуцируемые жировой тканью, могут быть решающими звеном во время раннего начала полового созревания у девочек с ожирением.

## ОЖИРЕНИЕ И БЕСПЛОДИЕ

Ожирение отрицательно влияет на репродуктивный потенциал, что в первую очередь считается следствием функциональных изменений оси ГЯ. Высокий уровень циркулирующего инсулина у женщин с ожирением стиму-

лирует выработку андрогенов яичниками. Ароматизация этих андрогенов в эстрогены на периферии по механизму отрицательной обратной связи по оси ГЯ влияет на производство гонадотропинов, что проявляется нарушением менструального цикла и овуляторной дисфункцией [5].

В мировой литературе есть данные о роли адипокинов в формировании бесплодия у женщин. Так, J.F. Kawwass et al. (2015) отмечали низкий уровень гонадотропинов и бесплодие у самок мышей с дефицитом лептина при моногенной форме ожирения [10]. Ряд исследований подтверждают влияние ожирения на формирование и созревание фолликулов и ооцитов. У женщин с ожирением в программах экстракорпорального оплодотворения отмечают изменения фолликулярной среды с более высоким уровнем инсулина, триглицеридов и маркеров воспаления, таких как лактат и С-реактивный белок (СРБ), в фолликулярной жидкости [28]. Изучив морфологическую картину яичников самок мышей на фоне дефицита лептина, I. Huang-Doran et al. (2016) отметили наличие деформированных ооцитов, атрезию фолликулов и отсутствие желтых тел [29]. Детальное изучение таких аномальных ооцитов в экспериментальном исследовании на мышах выявило высокие показатели мейотической анеуплоидии с фрагментированным дезорганизованным мейотическим веретенном деления и хромосомами, неправильно расположенными на метафазной пластинке [30]. Жировая ткань секретирует и другие адипокины, такие как резистин, чемерин, оментин, висфатин. У женщин оментин, чемерин и висфатин экспрессируются в яичниках [31, 32]. Экспрессия этих адипокинов в яичниках предполагает их роль в функционировании репродуктивной системы. Подобные выводы требуют исследований на практике.

Ожирение также нарушает овариальный ответ на стимуляцию гонадотропинами в протоколах экстракорпорального оплодотворения, вследствие чего для развития и роста фолликулов требуются более высокие дозы лекарственных средств и более длительные курсы лечения [33].

## ОЖИРЕНИЕ И ЭНДОМЕТРИЙ

Существуют противоречивые данные относительно того, оказывает ли ожирение значительное влияние на эндометрий и его функцию. Ряд исследований, включающих пациенток с ожирением, которым перенесли эмбрионы, полученные из донорских яйцеклеток женщин, не страдающих избыточной массой тела или ожирением, не показали разницы в частоте имплантации по сравнению с контрольной группой. M.P. Provost et al. (2016), B. Luke et al. (2011) пришли к выводу, что ожирение не оказывает негативного влияния на восприимчивость эндометрия [34, 35]. В систематическом обзоре, проведенном E.S. Jungheim et al. (2013), сообщается, что в 6 исследованиях, включающих в общей сложности 4758 женщин, которые использовали донорские ооциты, не было обнаружено значимых ассоциаций между ожирением реципиента и вероятностью имплантации, беременности, выкидыша или живорождения [36]. Это говорит

о том, что ожирение может влиять на качество яйцеклеток в большей степени, чем на эндометрий и может быть основным фактором, лежащим в основе наблюдаемых ассоциаций между женским ожирением и снижением фертильности. Двойственность результатов отмечалась в сравнении двух исследований влияния ИМТ донора на результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) после донации ооцитов. Испанское исследование не выявило связи между ИМТ у донора или реципиента и результатами ВРТ, американское исследование сообщило о тенденции к снижению шансов клинической беременности и живорождения с увеличением ИМТ донора после учета ИМТ реципиента [37, 38].

Процесс децидуализации эндометрия необходим для формирования имплантационной активности матки. J.S. Rhee et al. (2016) в своей работе показали, что как у мышей, так и у людей ожирение и воздействие диеты с высоким содержанием жиров ухудшают децидуализацию стромальных клеток эндометрия [39].

Хроническая дисрегуляция путей лептина при ожирении может негативно повлиять на имплантацию. Эндотелиальные клетки эндометрия человека в культуре экспрессируют рецепторы к лептину, который играет регулируемую роль в ремоделировании эпителия эндометрия человека, стимулируя пролиферацию и апоптотические клеточные пути *in vitro*. Он также может модулировать восприимчивость эндометрия, о чем свидетельствует повышенная регуляция маркеров восприимчивости при воздействии лептина как в эпителиальных, так и в стромальных клетках [28].

## ОЖИРЕНИЕ И ЭНДОМЕТРИОЗ

Распространенность эндометриоза у женщин репродуктивного возраста по данным разных авторов колеблется от 2 до 50% [40]. Существует неопределенность в отношении точной взаимосвязи ожирения и эндометриоза. Оба состояния связаны с гиперэстрогемией и системным воспалением [41]. S.J. Holdsworth-Carson et al. (2018) ретроспективно изучили австралийскую популяцию из 509 женщин, 357 пациенток имели лапароскопически доказанный эндометриоз, 152 женщины составили контрольную группу. Исследуемая группа состояла из 16 (4,5%) пациенток с недостаточным весом, 90 (25,2%) имели избыточный вес и 51 (14,3%) страдала ожирением. В то же время контрольная группа состояла из 2 (1,3%) пациенток с недостаточным весом, 37 (24,3%) с избыточным весом и 46 (30,3%) с ожирением. Результаты исследования согласуются с установленным авторами выводом об обратной зависимости между ИМТ и эндометриозом. Однако ученые обнаружили, что ожирение было связано с увеличением степени тяжести эндометриоза у тех пациенток, у которых ожирение возникло на фоне уже имеющегося эндометриоза [42]. Напротив, исследование, проведенное K.Y. Yun et al. (2020) и включившее 134 пациентки с гистологически подтвержденным эндометриозом и 282 пациентки контрольной группы, определило отсутствие какой-либо связи между ИМТ и тяжестью заболевания. Женщины с эндоме-

триозом имели статистически значимо более низкий средний ИМТ по сравнению с контрольной группой (ИМТ 21,43 [19,59–23,61] против ИМТ 22,19 [20,41–24,61];  $p = 0,014$ ) [43]. Еще одно исследование, включившее 250 иранских женщин, показало, что 125 женщин с эндометриозом в группе наблюдения имели средний ИМТ  $23,07 \pm 3,06$ , что было значительно ниже среднего ИМТ  $32,26 \pm 4,01$  из 125 контрольных случаев [44].

Возможная взаимосвязь ИМТ и эндометриоза направила исследователей на поиск потенциальных генетических ассоциаций. J.V. Cardoso et al. (2017) установили, что специфический полиморфизм изоформы цитохрома (CYP2C192) имеет положительную корреляцию с эндометриозом у женщин с повышенным ИМТ [45]. Однако S.J. Holdsworth-Carson et al. (2020) не обнаружили существенного влияния ожирения на экспрессию генов эндометрия даже после стратификации по ИМТ или тяжести эндометриоза [46].

Ранее мы рассматривали роль лептина в половом созревании и фертильности. Повышенный уровень лептина определяется в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом вне зависимости от ИМТ [47]. N. Rathore et al. (2014) показали, что у женщин с эндометриозом концентрация лептина в перитонеальной жидкости была выше, чем у женщин без этого заболевания. Ученые также обнаружили значительную корреляцию между лептином и ИЛ-6, тем самым подтверждая участие первого в генезе воспаления при эндометриозе [48].

Недавнее ретроспективное исследование, включившее группу пациентов с аденомиозом и метаболическим синдромом ( $n = 100$ ) и группу контроля – пациенток с метаболическим синдромом ( $n = 100$ ), показало статистически значимую разницу в весе, причем в группе с аденомиозом ИМТ был на  $3,62 \text{ кг/м}^2$  выше, чем в контрольной группе. Ограничения этого исследования включают размер выборки, ретроспективный характер исследования и влияние лекарств, используемых для лечения гипертонической болезни, гиперлипидемии и (или) диабета, на развитие аденомиоза [49].

## ОЖИРЕНИЕ И АНОМАЛЬНОЕ МАТОЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

Аномальное маточное кровотечение (АМК) – это обширное понятие, используемое для описания любого отклонения от нормальной менструации или от нормального менструального цикла и таких характеристик, как регулярность, частота, тяжесть и продолжительность кровотечения. АМК дефинируют как кровотечение, чрезмерное по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и (или) частоте (менее 24 дней). По данным мировой статистики, АМК являются одной из серьезных проблем здравоохранения, которые поражают одну из трех женщин репродуктивного возраста [50]. Известно, что АМК оказывает существенное влияние на здоровье и связанное с ним качество жизни, потерю производительности и экономическую составляющую в связи с большой тратой средств на лекарственные препараты

и хирургическое вмешательство [51]. Также АМК способствуют увеличению материнской заболеваемости и смертности беременных женщин с ранее существовавшей анемией, связанной с менструальной кровопотерей [52]. FIGO классифицирует АМК на связанные с наличием структурных изменений тела матки (PALM: полипы, аденомиоз, лейомиома, малигнизация и гиперплазия) и не связанные с ними (COEIN: коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальная причина (АМК-Е), ятрогенная и неуточненная) [52]. На практике у 50% женщин не выявляются структурные причины АМК, и таким кровотечениям присваивается категория АМК-Е [53].

Жировая ткань – динамичная ткань с важными метаболическими и эндокринными функциями [16]. Она играет ключевую роль в метаболизме половых стероидов и является важным источником эстрогенов благодаря своей ароматазной активности, превращающей андрогены в эстрон. Это имеет значительные последствия для женщин в постменопаузе с ожирением, формирующим источник внегонадного синтеза эстрогенов, что повышает риск развития рака эндометрия.

В последнее время ожирение было предложено в качестве фактора риска АМК, помимо уже признанных, таких как стресс, отсутствие родов в анамнезе, СПКЯ, заместительная терапия эстрогенами и т. д. На сегодняшний день ожирение является независимым фактором риска возникновения АМК-М (гиперплазия и рак эндометрия) и АМК-О, а также риском рецидивов АМК. Существует несколько предложенных механизмов, посредством которых ожирение может привести к канцерогенезу эндометрия. К ним относят эндогенные половые стероидные гормоны, инсулинорезистентность и воспаление [54]. Поскольку с ожирением связаны сложные изменения гормональных и метаболических факторов, вполне вероятно, что длительное и постоянное производство эстрогенов жировой тканью и приводит к увеличению риска гиперплазии и рака эндометрия [55]. Гиперинсулинемия при ожирении снижает синтез белка, связывающего половые гормоны (ГСПГ), за счет увеличения биодоступности инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1), что приводит к повышению уровня эстрогенов [56]. Не менее важным в развитии гиперплазии и рака эндометрия при ожирении является хроническое воспаление, которое возникает в результате преобладания синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными. Наиболее значимым показателем данной взаимосвязи, описанной в систематическом обзоре E. Shaw et al., является СРБ [54]. Y. Chu et al. подтвердили, что ИЛ-6 тесно связан с возникновением различных новообразований, включая рак эндометрия. Полученный из жировой ткани ИЛ-6 может способствовать пролиферации, инвазии и ангиогенезу раковых клеток эндометрия путем активации сигнального пути JAK/STAT3 (Janus kinase – signal transducer and activator of transcription 3 pathway) [57]. Абберантный синтез гормонов жировой ткани с преобладанием лептина и снижением секреции адипонектина также способствует развитию рака эндометрия. Рецепторы лептина и адипонектина присутствуют в эндометрии.

Адипонектин снижает пролиферацию, адгезию и инвазию клеток рака эндометрия, активируя нижестоящую сигнальную ось. В злокачественных клетках эндометрия экспрессия рецепторов к адипокину 1 (AdipoR1) выше, чем экспрессия рецепторов к адипокину 2 (AdipoR2). Недавние исследования показали, что аномальная экспрессия лептина и сигналов рецепторов лептина, связанных с ожирением, играет важную роль в развитии рака молочной железы, толстой кишки и эндометрия [58, 59]. P.P. Wang et al. в своем метаанализе показали, что высокие уровни лептина значительно увеличивают риск развития рака эндометрия [60]. Экспрессия лептина и его рецепторов положительно коррелирует с инвазивностью рака эндометрия и высоким ИМТ пациентов, а также тесно связана с метастазированием в лимфатические узлы, плохим прогнозом выживаемости и положительной экспрессией эстрогеновых рецепторов.

У женщин с кровотечением в постменопаузе риск развития рака эндометрия составляет 10% [61]. Если у женщин в постменопаузе риск рака эндометрия во многом определяется его толщиной [62], то у женщин в пременопаузе с АМК такая стратификация риска невозможна, поскольку прогностические показатели толщины эндометрия показали противоречивые результаты [63, 64]. В этой группе женщин с целью оценки риска развития гиперплазии и рака эндометрия учитывают другие клинические переменные: ожирение, беременность, возраст, бесплодие, межменструальные маточные кровотечения, ановуляция и сахарный диабет [65]. Ряд исследований показали сильную взаимосвязь между ожирением и атипичской гиперплазией / раком эндометрия [66–68]. По результатам систематического обзора высокий ИМТ является одним из ведущих факторов риска развития гиперплазии или рака эндометрия у женщин в пременопаузе [55]. В исследовании K. Akalyaa et al. обнаружили, что повышенный ИМТ ассоциирован с высоким риском развития гиперплазии эндометрия с атипией, которая является предшественником рака эндометрия у женщин в пременопаузе с АМК. Хотя доля женщин с атипичской гиперплазией была выше в группе с ожирением (66%) по сравнению с нормовесными (34%), данные результаты были статистически незначимыми ( $p = 0,07$ ) [69]. ИМТ следует учитывать при принятии решения об оценке эндометрия у женщин в пременопаузе. Общество акушеров-гинекологов Канады рекомендует проводить биопсию эндометрия у женщин старше 40 лет или у женщин моложе 40 лет с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> [70].

Интересным и малоизученным представляется тот факт, что ожирение ассоциировано с эндометриальной дисфункцией как одной из причин АМК. По мнению исследователей, одним из способов восстановления эндометрия после очередной менструации является гипоксия тканей [71, 72]. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), является главным регулятором клеточного ответа на гипоксию с хорошо изученной ролью в митогенезе, ангиогенезе, апоптозе, воспалении и метаболизме в других тканях человека [71]. X. Chen et al. на мышинной модели показали, что HIF1 $\alpha$  напрямую связывается с промото-

ром сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF) и способствует своевременному восстановлению поврежденной поверхности слизистой оболочки эндометрия во время менструации [73]. У женщин с АМК уровень белка HIF1 $\alpha$  в эндометрии во время менструации значительно снижен по сравнению с женщинами с нормальной менструальной кровопотерей, что согласуется с дефектом гипоксического ответа [72]. Роль гипоксии как патологического конфаундера при ожирении широко обсуждается в литературе. Ранее уже говорилось, что дисфункция жировой ткани при ожирении характеризуется повышенным синтезом и накоплением провоспалительных цитокинов, инфильтрацией макрофагами и другими иммунными клетками [16, 74]. Подобная инфильтрация приводит к формированию провоспалительного профиля (латентное воспаление) у женщин с ожирением, что вызывает нарушение в других участках тканей всего организма. Попытки изучить взаимосвязь ожирения и АМК-Е были предприняты M. Nouri et al., которые в своем исследовании показали, что частота встречаемости АМК-Е у женщин с избыточной массой тела и ожирением выше [75]. В экспериментальном исследовании на мышах было установлено, что физиологическая гипоксия во время менструации наблюдается через 8 ч после отмены прогестерона, однако у мышей с избыточной массой тела и ожирением она формируется только спустя 24 ч [72, 76]. J.J. Reavey et al. впервые нашли взаимосвязь между ожирением и АМК-Е у женщин с помощью генетических маркеров гипоксии. Панель регулируемых гипоксией генов (*VEGF*, *ADM*, *LDHA*, *SLC2A1*) показала стабильно более высокие средние значения в эндометрии женщин с ожирением и в матке мышей с высоким ИМТ по сравнению с нормальным ИМТ, однако статистически значимая разница не была зафиксирована, что требует дальнейшего изучения и большей выборки пациенток [53].

Также не стоит забывать, что жировая ткань, помимо прочего, является эндокринным органом, и гормоны, которые она продуцирует, могут оказывать значительное влияние на функцию матки и эндометрия. Есть убедительные данные о том, что лептин участвует в ремоделировании эпителия эндометрия путем стимулирования пролиферации и усиления апоптоза, вызванного Fas-лигандом [77]. У женщин с ожирением отмечается резис-

тентность рецепторов к лептину, что может приводить к снижению пролиферации эндометрия и замедлению восстановления эндометрия во время менструации [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует признать тот факт, что взаимосвязь ожирения с гинекологическими заболеваниями, а также репродуктивными осложнениями, очевидно, существует. Влияние ожирения на репродуктивную функцию часто связано с отсутствием овуляции и в основном обусловлено нейроэндокринными механизмами, которые нарушают функцию яичников и способны влиять на скорость овуляции и восприимчивость эндометрия.

Поскольку ожирение патогенетически связано с воспалением, все механизмы, участвующие в дифференцировке и созревании яйцеклеток, включая гормоны, белки и другие факторы, высвобождаемые адипоцитами, могут негативно влиять на их физиологию. Таким образом, прямое влияние жировой ткани на снижение фертильного потенциала у женщин основано на дисфункции основных молекулярных механизмов, которые регулируют нормальную биологическую активность клеточных компонентов женских репродуктивных органов, также контролируемых осью ГГЯ. Что касается эндометриоза, все больше исследований говорят об обратной зависимости между данной патологией и ИМТ. В настоящее время отсутствуют точные механизмы и этиологические основы, связывающие ИМТ с эндометриозом. Хотя более высокая частота эндометриоза наблюдается у женщин с низкой массой тела, он также связан с состояниями, общими для ожирения (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца).

В результате на сегодняшний день остается перспективным изучение влияния избыточной массы тела и ожирения на становление и функцию репродуктивной системы, а также развитие заболеваний органов репродуктивной системы. При этом приоритетные направления связаны с прогнозированием риска, в основе снижения которого лежит нормализация массы тела.

Поступила / Received 17.02.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2022  
Принята в печать / Accepted 09.03.2022



## Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
3. Kelly T., Yang W., Chen C.S., Reynolds K., He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431–1437. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>.
4. Wang Y.C., McPherson K., Marsh T., Gortmaker S.L., Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011;378(9793):815–825. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60814-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60814-3).
5. Schetz M., De Jong A., Deane A.M., Druml W., Hemelaar P., Pelosi P. et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):757–769. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05594-1>.
6. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840–847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>.
7. Willemssen R.H., Dunger D.B. Normal Variation in Pubertal Timing: Genetic Determinants in Relation to Growth and Adiposity. *Endocr Dev*. 2016;29:17–35. <https://doi.org/10.1159/000438957>.
8. Biro F.M., Kiess W. Contemporary Trends in Onset and Completion of Puberty, Gain in Height and Adiposity. *Endocr Dev*. 2016;29:122–133. <https://doi.org/10.1159/000438881>.
9. Левкович М.А., Андреева В.О., Хошаби К.Э. Роль толл-подобных рецепторов и полиморфизма их генов в патогенезе овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020;16(3):64–72. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72>.
10. Levkovich M.A., Andreeva V.O., Khoshabi K.E. The role of Toll-like receptors and their gene polymorphism in the pathogenesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with obesity. *Pediatric and Adolescent Reproductive*

- Health*. 2020;16(3):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72>.
9. Zhang Y, Hu M., Ma H., Qu J., Wang Y., Hou L. et al. The impairment of reproduction in db/db mice is not mediated by intraovarian defective leptin signaling. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1183–1191. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.126>.
  10. Kawwass J.F., Summer R., Kallen C.B. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(8):617–632. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav025>.
  11. He Y., Lu Y., Zhu Q., Wang Y., Lindheim S. R., Qi J. et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):138.e1–138.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.011>.
  12. Xu L., Shi Y., Gu J., Wang Y., Wang L., You L. et al. Association between ghrelin gene variations, body mass index, and waist-to-hip ratio in patients with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(3):144–148. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367024>.
  13. Day F.R., Hinds D.A., Tung J.Y., Stolk L., Styrkarsdottir U., Saxena R. et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015;6:8464. <https://doi.org/10.1038/ncomms9464>.
  14. Batarfi A.A., Filimban N., Bajouh O. S., Dallol A., Chaudhary A.G., Bakhshab S. MC4R variants rs12970134 and rs17782313 are associated with obese polycystic ovary syndrome patients in the Western region of Saudi Arabia. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):144. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0876-x>.
  15. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>.
  16. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85–97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>.
  17. Nieuwenhuis D., Pujol-Gualdo N., Arnoldussen I.A.C., Kiliaan A.J. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev*. 2020;21(6):e13005. <https://doi.org/10.1111/obr.13005>.
  18. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K., Scherer P.E. Leptin: Less Is More. *Diabetes*. 2020;69(5):823–829. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0018>.
  19. Pan W.W., Myers M.G. Jr. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(2):95–105. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.168>.
  20. Caron A., Lee S., Elmquist J.K., Gautron L. Leptin and brain-adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(3):153–165. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.7>.
  21. Çetinkeya S., Güran T., Kurnaz E., Keskin M., Sağsak E., Savaş Erdevi S. et al. A Patient with Proopiomelanocortin Deficiency: An Increasingly Important Diagnosis to Make. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):68–73. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4638>.
  22. Baldini G., Phelan K.D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol*. 2019;241(1):R1–R33. <https://doi.org/10.1530/OE-18-0596>.
  23. Baver S.B., Hope K., Guyot S., Bjørbaek C., Kaczorowski C., O'Connell K.M. Leptin modulates the intrinsic excitability of AgRP/NPY neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci*. 2014;34(16):5486–5496. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4861-12.2014>.
  24. Michalakis K., Mintzioti G., Kaprara A., Tarlatzis B.C., Goulis D.G. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism*. 2013;62(4):457–478. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.012>.
  25. Reinehr T., Roth C.L. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(1):44–54. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30306-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30306-7).
  26. Dobrzyn K., Smolinska N., Kiezun M., Szeszko K., Rytelawska E., Kisielewska K. et al. Adiponectin: A new regulator of female reproductive system. *Int J Endocrinol*. 2018;7965071. <https://doi.org/10.1155/2018/7965071>.
  27. Mathew H., Castracane V.D., Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*. 2018;86:18–32. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.006>.
  28. Khan M., Joseph F. Adipose tissue and adipokines: the association with and application of adipokines in obesity. *Scientifica (Cairo)*. 2014;328592. <https://doi.org/10.1155/2014/328592>.
  29. Huang-Doran I., Franks S. Genetic Rodent Models of Obesity-Associated Ovarian Dysfunction and Subfertility: Insights into Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:53. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00053>.
  30. Luzzo K.M., Wang Q., Purcell S.H., Chi M., Jimenez P.T., Grindler N. et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049217>.
  31. Singh A., Choubey M., Bora P., Krishna A. Adiponectin and Chemerin: Contrary Adipokines in Regulating Reproduction and Metabolic Disorders. *Reprod Sci*. 2018;25(10):1462–1473. <https://doi.org/10.1177/1933719118770547>.
  32. Tsatsanis C., Dermitzaki E., Avgoustinaki P., Malliaraki N., Mytaras V., Margioris A.N. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones (Athens)*. 2015;14:549–562. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1649>.
  33. Souter I., Baltagi L.M., Kuleta D., Meeker J.D., Petrozza J.C. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1042–1047. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.062>.
  34. Provost M.P., Acharya K.S., Acharya C.R., Yeh J.S., Steward R.G., Eaton J.L. et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertil Steril*. 2016;105(2):364–368. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.015>.
  35. Luke B., Brown M.B., Stern J.E., Missmer S.A., Fujimoto V.Y., Leach R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod*. 2011;26(1):245–252. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq306>.
  36. Jungheim E.S., Schon S.B., Schulte M.B., DeUgarte D.A., Fowler S.A., Tuuli M.G. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2720–2727. <https://doi.org/10.1093/humrep/det292>.
  37. Rubio C., Vassena R., Garcia D., Vernaeva V., Madero J.I. Influence of donor, recipient, and male partner body mass index on pregnancy rates in oocyte donation cycles. *JBRA Assist Reprod*. 2015;19(2):53–58. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20150015>.
  38. Cardozo E.R., Karmon A.E., Gold J., Petrozza J.C., Styer A.K. Reproductive outcomes in oocyte donation cycles are associated with donor BMI. *Hum Reprod*. 2016;31(2):385–392. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev298>.
  39. Rhee J.S., Saben J.L., Mayer A.L., Schulte M.B., Asghar Z., Stephens C. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1315–1326. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew048>.
  40. Carpinello O.J., Sundheimer L.W., Alford C.E., Taylor R.N., DeCherney A.H. Endometriosis. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. (eds). *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278996/>.
  41. Holdsworth-Carson S.J., Rogers P.A. The complex relationship between body mass index and endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2018;10(4):187–189. <https://doi.org/10.1177/2284026518810586>.
  42. Holdsworth-Carson S.J., Dior U.P., Colgrave E.M., Healey M., Montgomery G.W., Rogers P.A., Girling J.E. The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2018;10(2):79–87. <https://doi.org/10.1177/2284026518773939>.
  43. Yun K.Y., Hwang S.Y., Lee H.J., Kim S.C., Joo J.K., Suh D.S. et al. The association of body mass index with incidence, stage and recurrence of endometriosis: case-control study in Korean women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2020;47(1):53–56. <https://doi.org/10.31083/j.ceog.2020.01.4996>.
  44. Vaghar M.I. Evaluation of lifestyle and endometriosis in infertile women referring to the selected hospital of Tehran University Medical Sciences. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(11):3574–3577. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc.496\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc.496_19).
  45. Cardoso J.V., Abrão M.S., Berardo P.T., Ferrari R., Nasciutti L.E., Machado D.E., Perini J.A. Role of cytochrome P450 2C19 polymorphisms and body mass index in endometriosis: A case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:119–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.027>.
  46. Holdsworth-Carson S.J., Chung J., Sloggett C., Mortlock S., Fung J.N., Montgomery G.W., Dior U.P. et al. Obesity does not alter endometrial gene expression in women with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(1):113–118. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.03.015>.
  47. Pantelis A., Machairiotis N., Lapatsanis D.P. The Formidable yet Unresolved Interplay between Endometriosis and Obesity. *ScientificWorldJournal*. 2021;6653677. <https://doi.org/10.1155/2021/6653677>.
  48. Rathore N., Kriplani A., Yadav R.K., Jaiswal U., Netam R. Distinct peritoneal fluid ghrelin and leptin in infertile women with endometriosis and their correlation with interleukin-6 and vascular endothelial growth factor. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):671–675. <https://doi.org/10.3109/09515590.2014.920318>.
  49. Hanson F.K., Kishan R., Macleay K., Riese, C.S. Investigating the Association Between Metabolic Syndrome and Adenomyosis. *Obstet Gynecol*. 2020;135:255. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000663176.96985.e4>.
  50. *Heavy menstrual bleeding: assessment and management*. London: NICE; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493300/>.
  51. Singh S., Best C., Dunn S., Leyland N., Wolfman W.L. Clinical Practice Gynecology Committee. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(5):473–479. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.03.007>.
  52. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>.
  53. Reavey J.J., Walker C., Murray A.A., Brito-Mutunayagam S., Sweeney S., Nicol M., Cambursano A. et al. Obesity is associated with heavy menstruation that may be due to delayed endometrial repair. *J Endocrinol*. 2021;249(2):71–82. <https://doi.org/10.1530/OE-20-0446>.
  54. Shaw E., Farris M., McNeil J., Friedenreich C. Obesity and Endometrial Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;208:107–136. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-42542-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-42542-9_7).
  55. Wise M.R., Jordan V., Lagas A., Showell M., Wong N., Lensen S., Farquhar C.M. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):689.e1–689.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.175>.
  56. Yang X., Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2019;9:744. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00744>.
  57. Chu Y., Wang Y., Peng W., Xu L., Liu M., Li J. et al. STAT3 activation by IL-6 from adipose-derived stem cells promotes endometrial carcinoma proliferation and metastasis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;500(3):626–631. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.121>.

58. Zahid H., Subbaramaiah K., Iyengar N.M., Zhou X.K., Chen I.C., Bhardwaj P. et al. Leptin regulation of the p53-HIF1 $\alpha$ -PKM2-aromatase axis in breast adipose stromal cells: a novel mechanism for the obesity-breast cancer link. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):711–720. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.273>.
59. Song N.Y., Lee Y.H., Na H.K., Baek J.H., Surh Y.J. Leptin induces SIRT1 expression through activation of NF-E2-related factor 2: Implications for obesity-associated colon carcinogenesis. *Biochem Pharmacol*. 2018;153:282–291. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.02.001>.
60. Wang P.P., He X.Y., Wang R., Wang Z., Wang Y.G. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(5):1477–1484. <https://doi.org/10.1159/000366352>.
61. Giannella L., Mfuta K., Setti T., Cerami L.B., Bergamini E., Boselli F. A risk-scoring model for the prediction of endometrial cancer among symptomatic postmenopausal women with endometrial thickness > 4 mm. *Biomed Res Int*. 2014; 130569. <https://doi.org/10.1155/2014/130569>.
62. Van Hanegem N., Breijer M.C., Khan K.S., Clark T.J., Burger M.P., Mol B.W., Timmermans A. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach. *Maturitas*. 2011;68(2):155–164. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.11.010>.
63. Kim M.J., Kim J.J., Kim S.M. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(3):192–200. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.3.192>.
64. Van den Bosch T., Ameye L., Van Schoubroeck D., Bourne T., Timmerman D. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts Views Vis Obgyn*. 2015;7(1):17–24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402439>.
65. Giannella L., Cerami L.B., Setti T., Bergamini E., Boselli F. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. *Biomed Res Int*. 2019;8598152. <https://doi.org/10.1155/2019/8598152>.
66. Wise M.R., Gill P., Lensen S., Thompson J.M., Farquhar C.M. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):598.e1–598.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.006>.
67. Guraslan H., Dogan K., Kaya C., Senturk M.B., Guraslan B., Helvacioğlu C. et al. Could body mass index be an indicator for endometrial biopsy in premenopausal women with heavy menstrual bleeding? *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):395–402. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4043-8>.
68. Gao Y., Dai X., Lee A.C., Wise M.R., Shen F., Chen Q. Body Mass Index is Negatively Associated with Endometrial Cancer Stage, Regardless of Subtype and Menopausal Status. *J Cancer*. 2018;9(24):4756–4761. <https://doi.org/10.7150/jca.21137>.
69. Akalyaa K., Shakuntala P.N., Renuka P. Correlation of body mass index and abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020;9(11):4640–4647. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20204826>.
70. Singh S., Best C., Dunn S., Leyland N., Wolfman W.L. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(5):473–475. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30939-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30939-7).
71. Semenza G.L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)*. 2004;19:176–182. <https://doi.org/10.1152/physiol.00001.2004>.
72. Maybin J.A., Murray A.A., Saunders P., Hirani N., Carmeliet P., Critchley H. Hypoxia and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  are required for normal endometrial repair during menstruation. *Nat Commun*. 2018;9(1):295. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02375-6>.
73. Chen X., Liu J., He B., Li Y., Liu S., Wu B. Vascular endothelial growth factor (VEGF) regulation by hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF1A) starts and peaks during endometrial breakdown, not repair, in a mouse menstrual-like model. *Hum Reprod*. 2015;30(9):2160–2170. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev156>.
74. Goossens G.H., Blaak E.E. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00055>.
75. Nouri M., Tavakkolian A., Mousavi S.R. Association of dysfunctional uterine bleeding with high body mass index and obesity as a main predisposing factor. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(1):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2013.10.013>.
76. Cousins F.L., Murray A.A., Scanlon J.P., Saunders P.T. Hypoxyprobe™ reveals dynamic spatial and temporal changes in hypoxia in a mouse model of endometrial breakdown and repair. *BMC Res Notes*. 2016;9:30. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-1842-8>.
77. Jafari-Gharabaghlu D., Vaghari-Tabari M., Oghbaei H., Lotz L., Zarezadeh R., Rastgar Rezaei Y. et al. Role of adipokines in embryo implantation. *Endocr Connect*. 2021;10(1):267–278. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0288>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – Хамошина М.Б.

Написание текста – Артеменко Ю.С.

Обзор литературы – Артеменко Ю.С., Рябова В.А., Зюкина З.В.

Перевод на английский язык – Артеменко Ю.С., Рябова В.А.

Редактура – Хамошина М.Б.

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Marina B. Khamoshina

Text development – Yulia S. Artemenko

Literature review – Yulia S. Artemenko, Valentina A. Ryabova, Zoya V. Zyukina

Translation into English – Yulia S. Artemenko, Valentina A. Ryabova

Editing – Marina B. Khamoshina

#### Информация об авторах:

**Артеменко Юлия Сергеевна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; [iu.pavlova@yandex.ru](mailto:iu.pavlova@yandex.ru)

**Хамошина Марина Борисовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; [khamoshina@mail.ru](mailto:khamoshina@mail.ru)

**Рябова Валентина Андреевна**, аспирант, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; [mikhevalentina@yandex.ru](mailto:mikhevalentina@yandex.ru)

**Зюкина Зоя Викторовна**, ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; [zoya.zukina@yandex.ru](mailto:zoya.zukina@yandex.ru)

#### Information about the authors:

**Yulia S. Artemenko**, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [iu.pavlova@yandex.ru](mailto:iu.pavlova@yandex.ru)

**Marina B. Khamoshina**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [khamoshina@mail.ru](mailto:khamoshina@mail.ru)

**Valentina A. Ryabova**, Postgraduate Student, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; [mikhevalentina@yandex.ru](mailto:mikhevalentina@yandex.ru)

**Zoya V. Zyukina**, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; [zoya.zukina@yandex.ru](mailto:zoya.zukina@yandex.ru)

# Низкодозированная внутриматочная контрацепция – инновационный подход к профилактике нежелательной беременности

Г.Е. Чернуха<sup>✉</sup>, c-galina1@yandex.ru

В.А. Пронина, <https://orcid.org/0000-0003-4566-4065>, ver22595@yandex.ru

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

## Резюме

Обратимая контрацепция длительного действия Long-Acting Reversible Contraception (LARC) признана высокоэффективным и удобным в использовании методом предохранения от незапланированной беременности. Однако в реальной клинической практике сохраняется относительно низкий уровень использования LARC-методов, что может быть связано с неверными представлениями об их контрацептивной надежности и побочных эффектах как у медицинских работников, так и у пациенток. Гормоносодержащие внутриматочные системы признаны одним из наиболее доступных методов контрацепции длительного действия. Они характеризуются очень низкой частотой неудач (менее 1%), т.к. их эффективность не зависит от приверженности пациентки к терапии. Анализ литературы показал, что среди женщин репродуктивного возраста наблюдается приверженность к низкодозированной контрацепции. Данная статья посвящена вопросу эффективности и безопасности низкодозированных левоноргестрел-содержащих внутриматочных систем, в частности, содержащей 19,5 мг прогестерона (ЛНГ-ВМС 19,5 мг). В обзоре приводятся данные о преимуществах данной внутриматочной системы в сравнении с ее аналогами. Несмотря на более низкое содержание левоноргестрела, ЛНГ-ВМС 12 (левоноргестрел-содержащая внутриматочная система Кайлина ЛНГ 19,5 мг со средней скоростью высвобождения ЛНГ 12 мкг / 24 ч *in vivo* в течение первого года использования) обладает высоким уровнем контрацептивной эффективности в течение пяти лет. Меньший диаметр трубки проводника внутриматочного устройства ассоциирован с более успешным и менее болезненным введением его в полость матки. Это может являться очевидным преимуществом для молодых нерожавших женщин. Кроме того, ЛНГ-ВМС оказывают в основном местное прогестагенное действие на эндометрий, в связи с чем наблюдается относительно небольшой риск развития системных эффектов. Таким образом, ЛНГ-ВМС 19,5 мг ассоциируется с благоприятным профилем контрацептивной надежности и безопасности независимо от возраста или репродуктивного статуса женщины, что было подтверждено результатами клинических испытаний и наблюдательных исследований.

**Ключевые слова:** гормональная контрацепция, обратимая контрацепция длительного действия, внутриматочная контрацепция, низкодозированная левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, ЛНГ-ВМС 12

**Для цитирования:** Чернуха Г.Е., Пронина В.А. Низкодозированная внутриматочная контрацепция – инновационный подход к профилактике нежелательной беременности. *Медицинский совет.* 2022;16(5):40–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-40-45>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Low-dose intrauterine contraception is an innovative approach to the prevention of unwanted pregnancy

Galina E. Chernukha<sup>✉</sup>, c-galina1@yandex.ru

Veronika A. Pronina, <https://orcid.org/0000-0003-4566-4065>, ver22595@yandex.ru

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

## Abstract

Long-acting reversible contraception (LARC) is recognized as a highly effective and convenient method for preventing unwanted pregnancy. However, in real clinical practice, the level of implementation of LARC remains relatively low, which, presumably, may be related to misconceptions about their contraceptive efficacy and side effects among health professionals and patients. One method of long-acting reversible contraception is the intrauterine device. Hormone-containing intrauterine systems are recognized as one of the most affordable contraceptive methods, characterized by a very low failure rate (less than 1%), which does not depend on the patient's compliance. A review of the literature focuses on the efficacy and safety of a low-dose levonorgestrel-containing intrauterine system containing 19.5 mg of levonorgestrel (LNG-IUD 12). We present data on the advantages of this intrauterine system in comparison with its counterparts. Analysis of the literature has shown that adherence to low-dose contraception is observed among women of reproductive age. The smaller diameter of the guide tube is associated with a more successful and less painful insertion of the device into the uterine cavity. This may be an obvious advantage for young, nulliparous women. In addition, the LNG-IUD has a predominantly local progestogenic effect on the endometrium, so there is a relatively low development of systemic effects. Despite its lower levonorgestrel content, the LNG IUD 12 (Kyleena LNG 19.5 mg, levonorge-

strel-releasing intrauterine system with an average LNG release of 12 µg/24 h in vivo over the first year of use) has a high level of contraceptive efficacy. Thus, LNG-IUD 12 is associated with a favorable efficacy and safety profile regardless of a woman's age or parity, which has been confirmed by the results of clinical trials.

**Keywords:** hormonal contraception, long-acting reversible contraception, intrauterine contraception, low-dose levonorgestrel intrauterine device, LNG-IUD 12

**For citation:** Chernukha G.E., Pronina V.A. Low-dose intrauterine contraception is an innovative approach to the prevention of unwanted pregnancy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-40-45>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день существует широкий спектр мероприятий, направленных на эффективное и безопасное предохранение от нежелательной беременности. Одним из методов, сочетающих в себе высокий контрацептивный эффект и удобство в использовании, является обратимая контрацепция длительного действия (Long-Acting Reversible Contraception, LARC). Эффективность LARC-методов достигает более 99%, поскольку не зависит от комплаентности пациентки, в то время как эффективность оральных контрацептивов при типичном их использовании в клинической практике существенно ниже (91%) в сравнении с их теоретической эффективностью при «идеальном» использовании (>99%) [1].

Несмотря на достаточно низкую частоту применения LARC-методов в экономически развитых странах (14,3% в США и 12% в Великобритании) среди всех методов контрацепции, доля их использования среди женщин репродуктивного возраста ежегодно растет<sup>1</sup> [2]. Об этом свидетельствуют данные многоцентрового исследования, в которое были включены 8 161 женщина, анализировались две когорты за 2006–2010 и 2015–2017 гг. Распространенность LARC-методов за этот временной промежуток увеличилась почти в 3 раза и составила 6,2% и 16,7% соответственно [3]. В Европе частота использования обратимой контрацепции длительного действия в разных странах колеблется от 20% в Швеции и 18% в Финляндии до 7% в Германии и менее 5% в Испании<sup>2</sup> [4]. Относительно низкий уровень внедрения LARC-методов в клиническую практику может быть связан с неправильными представлениями об их эффективности и побочных эффектах как среди медицинских работников, так и среди пациенток. Это может включать убеждения, что внутриматочные устройства (ВМС) не подходят для молодых или нерожавших женщин, а также опасения по поводу возможных экспульсий, перфораций матки и беспокойство по поводу возможной боли и трудностей с введением ВМС. Однако эти опасения недостаточно обоснованы, поскольку LARC-методы ассоциируются с благоприятным профилем эффективности и безопасности независимо от возраста или паритета, что было доказано большим числом клинических исследований.

## ЭВОЛЮЦИЯ СОВРЕМЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

К методам обратимой контрацепции длительного действия относятся подкожные имплантаты, прогестаген-содержащие инъекционные контрацептивы и внутриматочные средства, как негормональные – медьсодержащие внутриматочные спирали, так и гормональные – левоноргестрел-содержащие внутриматочные системы (ЛНГ-ВМС). Стоит отметить, что ВМС – это одна из самых надежных и доступных сегодня форм контрацепции, их показатели эффективности не зависят от соблюдения режима приема препарата, при этом наблюдается очень низкая частота контрацептивных неудач (менее 1%), сопоставимая с хирургической стерилизацией [5].

Можно выделить четыре основных этапа развития внутриматочной контрацепции. Первый, «неформальный», датируется началом 1900-х гг., когда R. Richter разработал внутриматочное устройство из фиброина шелкопряда. Однако использование такой системы было сопряжено с высоким риском развития воспалительных заболеваний органов малого таза. Вторым этапом можно считать использование полиэтиленовых и полипропиленовых пластмасс, которые были отлиты по форме, способной не деформироваться при введении в полость матки. Данные ВМС были разработаны Lippes и Margueles, однако они были громоздкими и их использование было сопряжено с большим числом побочных эффектов [6].

Третий этап развития внутриматочной контрацепции характеризуется добавлением к ВМС антифертильного агента. В 1960-х гг. Н. Tatum разработал медную внутриматочную систему с «Т»-образным дизайном, который до сих пор используется в большинстве современных ВМС. Н. Tatum считал, что устройство в форме буквы «Т» лучше адаптируется к сокращающейся матке и, следовательно, приведет к снижению скорости изгнания ВМС. Кроме того, Н. Tatum и чилийский врач J. Zipper обнаружили, что медь является эффективным спермицидом. Это послужило основанием для разработки первой медной ВМС ТCu200 [7].

Четвертый этап развития внутриматочной контрацепции связывают с добавлением к ВМС гормонального агента. Первоначально, в 1970-х гг., это был прогестерон, в дальнейшем – левоноргестрел [8]. Первые ЛНГ-ВМС были изготовлены в городе Турку (Финляндия) и состояли из пластикового Т-образного устройства с резервуаром, содержащим прогестин, расположенный вокруг вертикального стержня. Первые опыты, описывающие действие этого устройства, были проверены на животных моделях

<sup>1</sup> NICE. Long-acting reversible contraception. Clinical guideline. Published: 26 October 2005. Last updated July 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/resources/long-acting-reversible-contraception-pdf-975379839685>.

<sup>2</sup> United Nations. Contraceptive use by method 2019. Data booklet 2019 [cited 2020 Nov 3]. Available at: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/jan/un\\_2019\\_contraceptiveusebymethod\\_databooklet.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf).

(макаки-резус) в 1979 г. [9]. Изменения морфологии эндометрия на фоне ЛНГ-ВМС в виде атрофии желез и децидуализации стромы послужили основанием для проведения первых исследований с участием людей, которые показали свою эффективность при кровотечении [10].

В 1990 г. в Финляндии была впервые одобрена для предохранения от нежелательной беременности ВМС Мирена, содержащая 52 мг левоноргестрела. Это ознаменовало начало новой эры в развитии внутриматочной контрацепции [11]. На сегодняшний день ЛНГ-ВМС Мирена применяется в большинстве стран мира, с 1990 г. это более 110 млн женщин-лет ее применения. Данная ВМС используется как с целью долгосрочной контрацепции, так и для лечения аномальных маточных кровотечений и защиты эндометрия на фоне проведения менопаузальной гормонотерапии. История внутриматочной контрацепции не стоит на месте, в последнее десятилетие были созданы новые ЛНГ-ВМС, содержащие более низкие дозы левоноргестрела, при этом не уступающие Мирене по контрацептивному эффекту. Так, в 2013 г. в Северной Америке и ряде стран Европы стала доступна низкодозированная ЛНГ-ВМС Jaydess/Skylla (Джайдес), содержащая 13,5 мг левоноргестрела. В 2016 г. в США была представлена другая низкодозированная внутриматочная система Kyleena (Кайлина ЛНГ), содержащая 19,5 мг левоноргестрела. В научных публикациях ЛНГ-ВМС классифицируют по средней скорости высвобождения ЛНГ *in vivo* в течение первого года: Мирена – ЛНГ-ВМС 20, Кайлина ЛНГ ВМС 12, Джайдес – ЛНГ-ВМС 8 (последняя не зарегистрирована и не планируется к регистрации в РФ) [12, 13].

## НИЗКОДОЗИРОВАННАЯ ВНУТРИМАТОЧНАЯ СИСТЕМА

Кайлина ЛНГ – это низкодозированная внутриматочная система, обеспечивающая надежную контрацепцию на протяжении 5 лет использования. Подобно другим гормональным ВМС, при применении Кайлина ЛНГ левоноргестрел попадает непосредственно в полость матки, что приводит к низким его концентрациям в сыворотке крови. Эффективность ВМС Кайлина ЛНГ, как и других ЛНГ-ВМС, достигается за счет тройного механизма контрацептивного действия. Во-первых, левоноргестрел обладает выраженным антипролиферативным эффектом на эндометрий, который становится относительно нечувствительным к воздействию эстрадиола, отмечается слабая местная реакция на инородное тело и снижение рецептивности. На фоне ЛНГ-ВМС возникают локальные изменения в матке и фаллопиевых трубах, подавляющие подвижность и функциональную активность сперматозоидов. Сгущение цервикальной слизи препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки<sup>3</sup> [12, 14, 15].

ЛНГ-ВМС оказывают преимущественно локальное прогестагенное действие на эндометрий, приводя к его морфологическим изменениям в виде стромальной децидуализации, атрофии железистого эпителия со снижени-

ем митотической активности [15]. Поскольку ЛНГ-ВМС характеризуются низким системным воздействием, это не приводит к значительному снижению функции гипоталамо-гипофизарной системы и блокаде овуляции. По некоторым данным, в течение первого года овуляция может сохраняться у 77% и 89% женщин, использующих ВМС Мирена и Кайлина ЛНГ, к 3-му году использования эти показатели увеличиваются соответственно до 91% и 100% [16].

Контрацептивная надежность Кайлина ЛНГ была продемонстрирована в клинических испытаниях III фазы первоначально в сравнении с другой низкодозированной внутриматочной системой Джайдес в течение 3 лет. В исследование были включены 2 885 женщин в возрасте от 18 до 35 лет, которые путем рандомизации были разделены на две группы. Трехлетний индекс Перля составил 0,33 (95% ДИ 0,16–0,60) для Джайдес и 0,31 (95% ДИ 0,15–0,60) для ВМС Кайлина ЛНГ. В возрастной категории 18–25 лет он составил 0,17, в категории 26–35 лет – 0,4, в группе нерожавших женщин – 0,25, а в группе рожавших – 0,35. Как видно, контрацептивная надежность ВМС Кайлина ЛНГ не зависела от возраста и репродуктивного статуса, а также не снижалась с течением времени. В целом установка ЛНГ-ВМС была оценена как успешная у 99,5% женщин независимо от вида ВМС и паритета. При этом 84,5% пациенток сообщили либо об отсутствии, либо о незначительной болезненности при введении ВМС. Лишь в 1% случаев установка систем была оценена как «очень сложная». Около 95% женщин в группе Джайдес и 96% в группе Кайлина ЛНГ сообщили, что они «очень довольны» или «частично довольны» использованием ВМС, а 77% и 82% женщин соответственно высказали желание продолжить использование внутриматочной системы после завершения 3-летнего периода исследования [17]. Благоприятный профиль контрацептивной надежности и безопасности ВМС Кайлина ЛНГ, тестированной в течение 3 лет, а также высокий уровень удовлетворенности использованием устройства послужили основанием для продолжения III фазы клинических испытаний. В дальнейшем 1 452 женщины продолжили использовать ВМС Кайлина ЛНГ еще в течение 2 лет. Средний показатель 5-летнего нескорректированного индекса Перля составил 0,29 (95% ДИ 0,15–0,45). С течением времени снижения эффективности, которая не зависела от возраста или паритета женщины, не наблюдалось. Частота контрацептивных неудач в течение каждого года составляла менее 0,5%. Как и следовало ожидать, в процессе использования системы отмечались кровянистые выделения из половых путей, частота которых со временем значительно снижалась, увеличивалось число женщин с аменореей. Так, процент аменореи в течение последнего 90-дневного референтного интервала (конец 5-го года) составил 22,6%. Важно отметить, что, несмотря на это, Кайлина ЛНГ не оказывает существенного влияния на последующую фертильность. Из 163 женщин, решивших планировать беременность после 5-летнего использования ВМС, у 37,4% она наступила в течение 3 мес., у 71,2% – в течение 12 мес. Результаты 5-летнего реги-

<sup>3</sup> EMC. Bayer plc. Kyleena 19.5 mg intrauterine delivery system. Summary of Product Characteristics. Last updated 31 Dec 2021. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/769>.

страционного исследования III фазы продемонстрировали положительный эффект в отношении дисменореи, а также отсутствие существенных изменений массы тела и снижения минеральной плотности костной ткани. Серьезные нежелательные явления наблюдались лишь у 1,3% женщин. Общая частота перфорации матки, эктопической беременности и полной или частичной экспульсии ЛНГ-ВМС составила 0,2, 0,6 и 3,7% соответственно [18].

Наибольший интерес представляют клинические исследования по сравнению «классической» ЛНГ-ВМС Мирена с ее низкодозированными аналогами. Это связано с тем, что женщины нередко предпочитают внутриматочные системы с более низкими дозами гормона из-за возможного возникновения потенциальных системных побочных эффектов при использовании более высоких доз. В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании II фазы, куда было включено 738 женщин в возрасте от 21 до 40 лет, сравнивалась эффективность и побочные эффекты разных ЛНГ-ВМС – Джайдес, Кайлина ЛНГ и Мирена в момент установки систем и на 1, 6, 12, 18, 24, 30 и 36-й мес. их воздействия. Оценивали такие характеристики, как индекс Перля, профиль кровотечений, ощущения во время установки и удаления систем. Трехлетний нескорректированный индекс Перля был соизмерим, он составил 0,82 и 0,00 соответственно для ВМС Кайлина ЛНГ и Мирена. Отмечалось более легкое (94,0% и 86,2%,  $P < 0,001$ ) и менее болезненное введение низкодозированных ЛНГ-ВМС. Так, например, 72,3% участниц из этой группы сообщили об «отсутствии боли» или об «умеренных болевых ощущениях» во время размещения системы в сравнении с 57,9% пациенток из группы ВМС Мирена ( $P < 0,001$ ), что, вероятно, связано с меньшими размерами корпуса и диаметра проводника Кайлина ЛНГ. Важно отметить и тот факт, что размещение низкодозированных ВМС было более простым в подгруппе нерожавших женщин, которые часто не рассматривают для себя внутриматочную контрацепцию, даже если нуждаются в защите от незапланированной беременности на длительный срок. Удаление низкодозированных ЛНГ-ВМС после 3 лет их использования было оценено как «легкое» у 68,1% женщин. Однако аналогичные показатели не анализировались в группе ВМС Мирена ввиду того, что около 70% женщин продолжили ее использование. Исходно об отсутствии дисменореи сообщили 49,0% и 43,7% женщин в группах Кайлина ЛНГ и Мирена. К концу исследования данный показатель увеличился до 81,0% и 83,7% соответственно в обеих группах ( $P = 0,73$ ). Что касается профиля кровотечений, то он был схожим во всех группах. Начиная с 3-го мес. использования ЛНГ-ВМС наблюдалось заметное сокращение количества дней с кровотечениями/мажущими кровянистыми выделениями. Наибольшая динамика наблюдалась между первым и вторым 90-дневными учетными периодами. По мере увеличения длительности воздействия левоноргестрела как на фоне использования Кайлина ЛНГ, так и на фоне применения Мирена возрастала частота аменореи. Доля пациенток с аменореей увеличилась с 6,1% и 5,9% во вто-

ром 90-дневном контрольном периоде до 18,9% и 23,6% соответственно в последний 90-дневный контрольный период ( $P = 0,30$ ). К числу наиболее частых нежелательных явлений относили функциональные образования яичников, как симптомные, так и бессимптомные, диаметром более 3 см. Отмечено дозозависимое увеличение частоты кист яичников: на фоне применения Кайлина ЛНГ она составила 8,6%, на фоне Мирена – 22,0% ( $P < 0,0001$ ). Среди серьезных побочных эффектов были зарегистрированы десять полных или частичных экспульсий ВМС (0,4% в группе Джайдес, 2% в группе ВМС Кайлина ЛНГ, 1,6% в группе ВМС Мирена), а также одна и две внематочные беременности в группе Джайдес и ВМС Кайлина ЛНГ соответственно. О случаях частичной или полной перфорации матки не сообщалось [19].

С позиции сегодняшнего дня для оценки спектра действия любого лекарственного средства важны не только результаты рандомизированных клинических исследований, проведенных на четко отобранных выборках пациентов, но и результаты наблюдательных исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики. Интересные и важные с практической точки зрения данные были получены в проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании KYSS (The Kyleena® Satisfaction Study). Предварительные результаты исследования, включающего 1 114 женщин из Бельгии, Канады, Германии, Норвегии, Швеции, Испании и США, которые добровольно приняли решение об установке ЛНГ-ВМС, показали, что причиной выбора данного метода контрацепции в 34,8% случаев было желание избежать зависимости от необходимости регулярного приема лекарственного препарата. Высокая контрацептивная надежность стала решающим фактором для выбора ЛНГ-ВМС 27,6% респондентов. Желание использовать более низкие дозы гормонов стало более частой причиной выбора ЛНГ-ВМС для женщин из Швеции (39,0%) и Германии (32,2%) по сравнению с женщинами в США (11,1%). В рамках данного исследования проводилась оценка удовлетворенности использования внутриматочной системы в течение 12 мес., а также приверженность к терапии и безопасность данного метода контрацепции. Независимо от паритета женщины введение ВМС было успешным с учетом 2 попыток в 99,5% случаев. Более того, 16,7% нерожавших и 48,5% рожавших женщин сообщили об отсутствии боли при введении ЛНГ-ВМС; 50,7% нерожавших и 40,1% рожавших женщин сообщили о легких болевых ощущениях во время установки системы. Результаты исследования также показали, что не только женщины лучше переносят установку низкодозированной ЛНГ-ВМС, но и сами врачи отметили преимущества при введении данного устройства. Так, установка системы была оценена специалистами как легкая у 89,9% нерожавших и у 92,2% рожавших женщин [20].

Финальные результаты данного исследования, включающие 1 126 женщин из 8 стран, продемонстрировали, что из 968 женщин 833 дали положительные отзывы о применении низкодозированной внутриматочной системы (86,1%; 95% ДИ (доверительный интервал)

83,7–88,2%) спустя 12 мес. использования, что не зависело от возраста и паритета. Большинство женщин (62,3%; 95% ДИ 59,2–65,4%) сообщили, что «очень довольны» использованием ЛНГ-ВМС, и лишь 2,5% сообщили, что «очень недовольны» устройством. Нежелательные явления явились причиной удаления Кайлина ЛНГ лишь у 6,1% женщин. Наиболее частыми причинами, которые привели к прекращению терапии, были психические расстройства (0,9%), акне (0,7%), хроническая тазовая боль (0,6%), дисменорея (0,5%), аномальные маточные кровотечения по типу межменструальных (0,4%) и обильных (0,3%). В целом за весь период наблюдения 16,9% женщин сообщили о побочных эффектах, возникших на фоне применения, 12,2% из которых связывали это с использованием внутриматочной системы. Среди других распространенных негативных реакций были желудочно-кишечные расстройства (3,3%), кисты яичников (1,2%), две маточные беременности (0,2% участниц) и одна внематочная беременность (0,1% участниц). Данных о перфорации матки зарегистрировано не было. Процент женщин, прекративших использование системы из-за возникновения побочных эффектов, был достаточно низкий, 81,4% пациенток предпочли продолжить использование Кайлина ЛНГ по истечении одного года наблюдения [21]. В целом результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования KYSS подтверждают данные III фазы клинических испы-

таний и дают дополнительные аргументы для широкого применения Кайлина ЛНГ в клинической практике независимо от возраста и паритета женщины.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди женщин репродуктивного возраста прослеживается высокая приверженность к низкодозированной контрацепции и к применению левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы Кайлина ЛНГ в частности. Потенциальные преимущества Кайлина ЛНГ, связанные с меньшим размером Т-образного корпуса и резервуара для гормона, позволяющие использовать трубку проводника меньшего диаметра, вполне очевидны также для молодых нерожавших женщин. Более низкая суточная доза гормона оказывает меньше системных эффектов и представляется более привлекательной для женщин, желающих снизить воздействие синтетических гормонов. Таким образом, низкодозированная ВМС Кайлина ЛНГ может быть рекомендована как подходящий метод женщинам, нуждающимся в долгосрочной защите от незапланированной беременности, а также заинтересованным в надежной и удобной в применении контрацепции с благоприятным профилем безопасности. 

Поступила / Received 07.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2022

Принята в печать / Accepted 14.03.2022

## Список литературы / References

- Wu J.P., Moniz M.H., Ursu A.N. Long-acting Reversible Contraception – Highly Efficacious, Safe, and Underutilized. *JAMA*. 2018;320(4):397–398. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8877>.
- Kavanaugh M.L., Jerman J. Contraceptive method use in the United States: trends and characteristics between 2008, 2012 and 2014. *Contraception*. 2018;97(1):14–21. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.10.003>.
- Beshar I., So J., Chelvakumar M., Cahill E.P., Shaw K.A., Shaw J.G. Socioeconomic differences persist in use of permanent vs long-acting reversible contraception: An analysis of the National Survey of Family Growth, 2006 to 2010 vs 2015 to 2017. *Contraception*. 2021;103(4):246–254. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.12.008>.
- Lindh I., Skjeldstad F.E., Gemzell-Danielsson K., Heikinheimo O., Hognert H., Milsom I., Lidgaard Ø. Contraceptive use in the nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(1):19–28. <https://doi.org/10.1111/aogs.13055>.
- Baron M.M., Potter B., Schragger S. A Review of Long-Acting Reversible Contraception Methods and Barriers to Their Use. *WMI*. 2018;117(4):156–159. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407765>.
- Thiery M. Pioneers of the intrauterine device. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1997;2(1):15–23. <https://doi.org/10.1080/13625189709049930>.
- Thiery M. Intrauterine contraception: from silver ring to intrauterine contraceptive implant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;90(2):145–152. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(00\)00262-1](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00262-1).
- Luukkainen T., Pakarinen P., Toivonen J. Progesterin-Releasing Intrauterine Systems. *Semin Reprod Med*. 2001;19(04):355–364. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18643>.
- Wadsworth P.F., Heywood R., Allen D.G., Hossack D.J., Sortwell R.J., Walton R.M. Treatment of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) with intrauterine devices loaded with levonorgestrel. *Contraception*. 1979;20(6):559–567. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(79\)80035-9](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(79)80035-9).
- Nilsson C.G., Lähteenmäki P., Luukkainen T. Patterns of ovulation and bleeding with a low levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. 1980;21(2):155–64. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(80\)90127-4](https://doi.org/10.1016/0010-7824(80)90127-4).
- Luukkainen T., Allonen H., Haukkamaa M., Lähteenmäki P., Nilsson C.G., Toivonen J. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception*. 1986;33(2):139–148. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(86\)90080-6](https://doi.org/10.1016/0010-7824(86)90080-6).
- Reinecke I., Hofmann B., Mesic E., Drenth H.-J., Garmann D. An Integrated Population Pharmacokinetic Analysis to Characterize Levonorgestrel Pharmacokinetics After Different Administration Routes. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(12):1639–1654. <https://doi.org/10.1002/jcph.1288>.
- Hofmann B.M., Apter D., Bitzer J., Reinecke I., Serrani M., Höchel J., Merz M. Comparative pharmacokinetic analysis of levonorgestrel-releasing intrauterine systems and levonorgestrel-containing contraceptives with oral or subdermal administration route. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(6):417–426. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1815008>.
- Stanford J.B., Mikolajczyk R.T. Mechanisms of action of intrauterine devices: update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1699–1708. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.128091>.
- Attia A.M., Ibrahim M.M., Abou-Setta A.M. Role of the levonorgestrel intrauterine system in effective contraception. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:777–785. <https://doi.org/10.2147/PPA.S36948>.
- Apter D., Gemzell-Danielsson K., Hauck B., Rosen K., Zurth C. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1656–1662.e1–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.004>.
- Nelson A., Apter D., Hauck B., Schmelter T., Rybowski S., Rosen K., Gemzell-Danielsson K. Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1205–1213. <https://doi.org/10.1097/aog.000000000000019>.
- Gemzell-Danielsson K., Apter D., Dermout S., Faustmann T., Rosen K., Schmelter T. et al. Evaluation of a new, low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.022>.
- Gemzell-Danielsson K., Schellschmidt I., Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril*. 2012;97(3):616–622.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.003>.
- Beckert V., Aqua K., Bechtel C., Cornago S., Kallner K.H., Schulze A. et al. Insertion experience of women and health care professionals in the Kyleena® Satisfaction Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(3):182–189. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1736547>.
- Stovall W.D., Aqua K., Römer T., Donders G., Sørdaal T., Hauck B. et al. Satisfaction and continuation with LNG-IUS 12: findings from the real-world Kyleena® satisfaction study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(6):462–472. <https://doi.org/10.1080/13625187.2021.1975268>.

---

**Вклад авторов:**

*Концепция и дизайн статьи* – Чернуха Г.Е.

*Написание текста* – Чернуха Г.Е., Пронина В.А.

*Редактирование текста* – Чернуха Г.Е.

**Contribution of authors:**

*Concept and design of the article* – Galina E. Chernukha

*Text development* – Galina E. Chernukha, Veronika A. Pronina

*Editing* – Galina E. Chernukha

---

**Информация об авторах:**

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

**Пронина Вероника Алексеевна**, врач – акушер-гинеколог, аспирант, Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ver22595@yandex.ru

**Information about the authors:**

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

**Veronika A. Pronina**, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ver22595@yandex.ru

# Мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов: патогенез и терапевтический подход

**Р.И. Овчинников**, <https://orcid.org/0000-0001-8219-5216>, [riododc@rambler.ru](mailto:riododc@rambler.ru)

Российско-финский центр репродуктивной медицины «СканФерт»; 119192, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, д. 7

## Резюме

Бесплодие определяется как неспособность пары забеременеть после по крайней мере одного года регулярной половой жизни. Это состояние стало глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей примерно 187 млн пар во всем мире, и около половины случаев связаны с мужскими факторами. Существует несколько внешних и внутренних факторов бесплодия. Один из основных – окислительный стресс, который является распространенной причиной нескольких состояний, связанных с мужским бесплодием. Высокие уровни активных форм кислорода (АФК) ухудшают качество спермы, уменьшая подвижность и увеличивая повреждение ДНК, белка и липидов. Если разрывы в нитях не восстанавливаются, клетка подвергается апоптозу, программируемой гибели. Комплексные антиоксиданты считаются эффективными для улучшения параметров мужской фертильности благодаря синергическим эффектам различных компонентов. Большинство из них действуют путем снижения концентрации АФК, тем самым улучшая качество спермы. Кроме того, в представленном обзоре рассмотрены другие природные молекулы – мио-инозитол и D-хиро-инозитол, которые улучшают качество спермы. В сперматозоидах они участвуют во многих сигнальных механизмах, которые регулируют уровни цитоплазматического кальция, емкость и функцию митохондрий. С другой стороны, D-хиро-инозитол участвует в подавлении стероидогенного фермента ароматазы, тем самым увеличивая уровень тестостерона. В этом обзоре мы анализируем процессы, связанные с окислительным стрессом в мужской фертильности, и механизмы действия различных молекул, а также рассматриваем возможности коррекции различных нарушений мужской репродуктивной сферы.

**Ключевые слова:** активные формы кислорода, антиоксиданты, инозитолы, стимуляция сперматогенеза, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, апоптоз, пироптоз

**Для цитирования:** Овчинников Р.И. Мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов: патогенез и терапевтический подход. *Медицинский совет*. 2022;16(5):46–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-46-53>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Male infertility associated with oxidative stress of spermatozoa: pathogenesis and therapeutic approach

**Ruslan I. Ovchinnikov**, <https://orcid.org/0000-0001-8219-5216>, [riododc@rambler.ru](mailto:riododc@rambler.ru)

Russian-Finnish Center for Reproductive Medicine “ScanFert”; 7, Michurinsky Ave., Moscow, 119192, Russia

## Abstract

Infertility is defined as not being to get pregnant for a couple after at least a year of regular sexual life. The condition has become a global health issue affecting about 187 million couples worldwide, and about half of the cases are associated with male factors. There are several external and internal factor infertility. Oxidative stress, which is a common cause of several conditions associated with male infertility is one of the main factors. High levels of reactive oxygen species (ROS) decrease sperm quality through reducing sperm motility and increasing damage to DNA, protein, and lipids. If DNA strand breaks are not repaired, a cell undergoes apoptosis, programmed cell death. The combination antioxidants are considered effective in improving male fertility parameters due to synergistic effects of various components. The mechanism of action of most of them is directed toward reducing ROS concentration, thereby improving sperm quality. In addition, this review considers other natural molecules - myo-inositol and D-chiro-inositol, which improve sperm quality. They are involved in many signalling mechanisms in spermatozoa that regulate cytoplasmic calcium levels, mitochondrial capacity and function. On the other hand, D-chiro-inositol is involved in the inhibition of steroidogenic aromatase enzymes, thereby increasing testosterone levels. In this review, we analyse the processes associated with oxidative stress in male fertility and the mechanisms of action of various molecules, as well as consider treatment options for management of various male reproductive system disorders.

**Keywords:** reactive oxygen species, antioxidants, inositols, stimulation of spermatogenesis, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, apoptosis, pyroptosis

**For citation:** Ovchinnikov R.I. Male infertility associated with oxidative stress of spermatozoa: pathogenesis and therapeutic approach. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-46-53>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бесплодный брак – отсутствие беременности у партнерши в течение 1 года регулярной половой жизни без предохранения – встречается примерно у 15% пар во всем мире [1]. Бесплодие стало глобальной проблемой здравоохранения, встречающейся примерно у 187 млн пар во всем мире, и примерно половина случаев связана с так называемым мужским фактором [2].

Образ жизни [3, 4], генетические причины [5] и окружающая среда, такие как воздействие химических веществ [6], представляют собой факторы риска мужского бесплодия. Кроме того, некоторые патологии, связанные с окислительным стрессом и повреждением ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), включая варикоцеле и эндокринный дисбаланс, могут вызывать бесплодие [3].

Окислительный стресс, вызванный высоким содержанием активных форм кислорода (АФК), наблюдается у 30–80% бесплодных пациентов [7, 8]. Высокие уровни АФК способствуют ухудшению качества спермы главным образом за счет снижения подвижности и повышения уровней окисления ДНК, окисления белков и перекисного окисления липидов [9].

Действительно, АФК представляют собой основной фактор, способствующий мужскому идиопатическому бесплодию. В последние годы мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов (ОСС), появилось как термин, определяющий бесплодных мужчин с аномальными характеристиками спермы и ОСС, и встречается у 37,2 млн мужчин.

ОСС характеризуется аномальными параметрами спермы без четкой причины идиопатического бесплодия [10] и является новым фактором риска мужского бесплодия. В качестве лечения идиопатического бесплодия рекомендуются антиоксиданты. Интересно, что различные антиоксиданты проявляют синергические эффекты, что делает антиоксидантные комплексы эффективным средством лечения мужского бесплодия [10], которое включает в себя несколько различных соединений. Большинство из них действуют, снижая уровень АФК и тем самым улучшая подвижность сперматозоидов [11]. В то время как физиологические уровни АФК необходимы для регуляции функций спермы, их чрезмерное количество может подавить антиоксидантные механизмы, ответственные за защиту сперматозоидов.

## ПАТОГЕНЕЗ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК

Когда продукция АФК проходит антиоксидантную защиту, опасные эффекты на сперматозоиды можно резюмировать как увеличение повреждения перекисного окисления липидов и ДНК и снижение подвижности, морфологии и жизнеспособности сперматозоидов, которые связаны со значимым снижением их фертильности [12, 13].

Кроме того, основной мишенью АФК является перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот с образованием высокореактивных липидов и альдегидов, которые вступают в реакцию с клеточными компонентами, вызывая увеличение содержания АФК [3, 14].

Сперматозоиды также особенно чувствительны к повреждению, вызванному чрезмерным количеством АФК, потому что их плазматические мембраны содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот в виде докозогексаеновой кислоты, где шесть двойных связей между их метиленовыми группами не конъюгированы. Полиненасыщенные жирные кислоты подвергаются перекисному окислению липидов АФК, что снижает целостность мембран [15].

Как уже упоминалось ранее, избыток АФК может повредить не только текучесть мембраны сперматозоидов, но и ядерную ДНК. Повреждение, связанное с ДНК сперматозоидов, может привести к атаке на азотистые основания, двух- или однонитевому разрыву ДНК и изменениям хроматина [16].

Предыдущие исследования, проведенные по окислительному стрессу ДНК сперматозоидов, показали, что гуанозин и аденозин относятся к числу наиболее чувствительных к окислению нуклеотидов [4].

Широко известно, что генетический материал структурирован в сильно конденсированной и компактной форме для повышения стабильности, и в соответствующее время ДНК деконденсируется для передачи генетической информации [16].

В связи с этим избыток АФК может способствовать деконденсации ДНК, подвергая ее повреждению свободными радикалами. Репарация ДНК может происходить только на определенных стадиях спермиогенеза, который не включает стадию конденсации. Фактически после начальных стадий последний шанс на восстановление происходит с помощью цитоплазмы яйцеклетки. Если разрывы в нитях не восстанавливаются, клетка подвергается апоптозу и, следовательно, программируемой гибели [13, 14].

## БОРЬБА С ОКИДАТИВНЫМ СТРЕССОМ

Хорошо известно, что причиной многих проблем с фертильностью является оксидативный стресс – широко распространенное патологическое состояние, признаки которого можно обнаружить у большинства мужчин с бесплодием. Это повреждение активными формами кислорода клеток сперматогенеза (прежде всего, сперматозоидов), при этом источниками оксидативного стресса могут быть и сами сперматозоиды, и лейкоциты спермы.

Причины оксидативного стресса различны: сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, сердечно-сосудистые и системные, а также онкологические заболевания; влияние неблагоприятных факторов образа жизни, курение, ожирение, алкоголизм, употребление наркотических и психотропных веществ – все, что может приводить к тому, что репродуктивный потенциал мужчины, к сожалению, значительно снижается.

Почему же сперматозоиды так уязвимы перед оксидативными стрессом? Сперматозоид – это клетка, представляющая собой ядро, несущее генетический материал, снабженное жгутиком, который обеспечивает подвижность.

Мембраны сперматозоидов содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот, и когда оксидативный стресс повреждает мембрану, снижается их подвижность. Сперматозоиды почти не имеют собственной антиоксидантной системы в цитоплазме, поэтому их ДНК беззащитна перед прямым воздействием активных форм кислорода. Но в семенной плазме (жидкости, окружающей сперматозоиды) содержатся защитные факторы. Поэтому с активными формами кислорода и свободными радикалами можно бороться, применяя антиоксидантную терапию.

Следует честно сказать, что антиоксидантная терапия при наличии оксидативного стресса в первую очередь влияет на подвижность и концентрацию сперматозоидов, что повышает у пары шансы на возможность наступления естественной беременности. В то же время она практически не влияет на морфологию сперматозоидов [17].

#### **Фолиевая кислота**

Фолиевая кислота представляет собой витамин В (В9), который играет жизненно важную роль в синтезе нуклеиновых кислот и метаболизме аминокислот. Она обладает сродством к свободным радикалам, что и послужило ее использованию в качестве потенциального антиоксиданта для лечения мужского бесплодия. Потребление фолиевой кислоты связано с более низким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Одно из исследований показало, что ежедневное потребление 700 мкг фолиевой кислоты было связано с уменьшением на 30% риска развития трисомии 21-й пары, дисомии по XX хромосоме и анеуплоидией ДНК [18].

Недавние систематический обзор и метаанализ проанализировали 7 рандомизированных контролируемых исследований с участием субфертильных мужчин для оценки пероральных добавок фолиевой кислоты отдельно или в комбинации с сульфатом цинка, оценивая ингибин В, ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), тестостерон и сопутствующие характеристики спермы, такие как концентрация, морфология и подвижность. Как следствие, добавки с фолиевой кислотой значительно улучшают концентрацию сперматозоидов [19, 20].

#### **L-карнитин**

L-карнитин обнаруживается в виде свободных или ацетилированных форм в эпидидимальной ткани, семенной плазме и сперматозоидах [21, 22].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 100 пациентов, принимающих L-карнитин, показало значительное улучшение качества спермы, в частности, концентрации и подвижности сперматозоидов [23].

Многоцентровое исследование 100 пациентов, получавших 3 г/сут перорального L-карнитина в течение 4 мес., показало, что L-карнитин увеличивает подвиж-

ность сперматозоидов и общее количество эякулированных сперматозоидов [24].

В конечном счете систематический обзор количественно оценил эффективность L-карнитина и (или) ацетил-L-карнитина. Результаты показали, что оба карнитина, вероятно, улучшают общую подвижность сперматозоидов и снижают количество сперматозоидов с неправильной морфологией [25].

#### **L-аргинин**

L-аргинин активно участвует в образовании сперматозоидов и предотвращает перекисное окисление мембранных липидов [13]. Существуют доказательства того, что низкие концентрации NO увеличивают капцитацию сперматозоидов человека [26]. Основываясь на способности L-аргинина увеличивать выработку NO, вполне вероятно, что L-аргинин защищает сперматозоиды от перекисного окисления липидов. Эти результаты убедительно подтверждают предположение о том, что L-аргинин улучшает качество сперматозоидов через биосинтез оксида азота [27]. Аминокислота улучшала объем, концентрацию, подвижность, жизнеспособность и морфологию сперматозоидов без побочных эффектов [28].

#### **N-ацетилцистеин**

С 1960-х гг. N-ацетилцистеин (НАС) широко описывается как муколитический агент. Благодаря способности соединения разрывать дисульфидные связи в высокомолекулярных гликопротеинах слизи НАС также рассматривается как вариант лечения заболеваний, связанных с окислительным стрессом. Кроме того, в нескольких исследованиях *in vitro* сообщалось об эффективной антиоксидантной активности НАС с использованием различных окислителей, субстратов и методов оценки окислительных процессов [13, 29].

В недавней работе были исследованы параметры спермы, содержание протамина, целостность ДНК и окислительный стресс до варикоцелэктомии и через 3 мес. Аномальные параметры спермы, дефицит протамина, фрагментация ДНК и ОСС были значительно снижены как в контрольной, так и в группе лечения по сравнению с дооперационным периодом. В частности, НАС значительно улучшил дефицит протамина и фрагментацию ДНК [30].

Еще одно рандомизированное слепое клиническое исследование на 50 мужчинах с астенотератозооспермией показало, что после лечения НАС (600 мг 3 раза в день) исследователи обнаружили значительное увеличение концентрации и подвижности сперматозоидов, тогда как доля аномальной морфологии и фрагментации ДНК значительно снизилась [31].

#### **Цинк**

Цинк обладает антиапоптотическими и антиоксидантными свойствами с потенциальным положительным эффектом на сперматогенез. Протективный эффект цинка на структуру сперматозоидов, вероятно, может

быть самым важным защитным механизмом мужской фертильности. Аномалии жгутика, гипертрофия и гиперплазия волокнистой оболочки, нарушение аксонемы, дефекты внутренних микротрубочек, отсутствующий срединный элемент – все связаны с дефицитом цинка [32].

Исследования показали положительный эффект от добавления цинка у пациентов с идиопатическим бесплодием на увеличение концентрации сперматозоидов, прогрессирующую подвижность и целостность сперматозоидов и частоту наступления беременности [33, 34].

A.E. Otu et al. рандомизировали 45 мужчин с астенозооспермией в 4 группы: цинк, цинк + витамин Е, цинк + витамин Е и С, без терапии. Через 3 мес. терапия, включавшая цинк самостоятельно или в сочетании с витамином Е или витамином Е + С, приводила к значительному улучшению параметров спермограммы, снижению ОСС, апоптоза и уровня фрагментации ДНК сперматозоидов [32]. Однако результаты этого исследования ограничены из-за небольшого размера выборки.

### **Селен**

Селен является важным микроэлементом, участвующим в сперматогенезе. Он обеспечивает защиту ДНК сперматозоидов от повреждения ОСС. Механизм до конца неясен. Считается, что селен увеличивает функцию биологического глутатиона, поскольку он является основным компонентом определенной группы белков, называемых селеноферментами. Существует более 25 селенопротеинов, таких как гидропероксид фосфолипида глутатионпероксидазы [35] и сперматозоидный селенопротеин супероксид глутатионпероксидазы [36], которые помогают поддерживать структурную целостность сперматозоидов [37].

Морфологические аномалии и нарушение подвижности сперматозоидов являются одними из наиболее распространенных видов патоспермии, связанных с дефицитом селена [38]. Селен в основном изучали в сочетании с другими витаминами, особенно с витамином Е, так как хорошо известно, что в синергии с селеном он работает как антиоксидант [39]. M.R. Safarinejad и S. Safarinejad сообщили о статистически значимом улучшении всех параметров спермы у мужчин, получавших 200 мкг селена отдельно или в комбинации с N-ацетилцистеином в течение 26 нед. [40].

Было установлено, что селен оказывает благоприятное влияние на жизнеспособность сперматозоидов, обеспечивая защиту от АФК [41].

### **Витамин Е**

Витамин Е ( $\alpha$ -токоферол) способен инактивировать свободные гидроксильные радикалы и супероксидные анионы, тем самым уменьшая перекисное окисление липидов, инициируемое АФК на уровне плазмемных мембран. Поэтому этот антиоксидант защищает компоненты мембран сперматозоидов от повреждения ОСС. Установлена прямая связь между уровнями витамина Е в семенной плазме и процентом подвижных спермато-

зоидов в сперме [42]. Кроме того, более низкие уровни витамина Е наблюдались в сперме бесплодных мужчин [43].

S.A. Suleiman et al. исследовали пероральное применение 300 мг ежедневного витамина Е у бесплодных мужчин, выявив значительное улучшение подвижности сперматозоидов, сопровождающееся уменьшением показателей ОСС в группе лечения. Более того, они сообщили о 21% случаев спонтанной беременности в группе лечения по сравнению с 0% в группе плацебо [44].

Работы, исследующие витамин Е в сочетании с другими витаминами, выявили значительное улучшение концентрации сперматозоидов [45, 46] вместе с уменьшением фрагментации ДНК сперматозоидов и уровня АФК в семенной плазме [46].

L. Keskes-Ammar et al. рандомизировали 54 бесплодных мужчины на две группы: одни принимали 400 мг витамина Е + 225 мкг селена, а другие получали 4–5 г витамина В в день в течение 3 мес. Авторы сообщили о значительном снижении уровня малонового диальдегида – маркера перекисного окисления липидов, а также о значительном улучшении подвижности и жизнеспособности сперматозоидов в группе витамина Е и селена по сравнению с другой группой [47].

Однако небольшой размер выборки является ограничением этих исследований [48].

## **РОЛЬ ИНОЗИТОВ В МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ**

Мио-инозитол и D-хиро-инозитол являются природными соединениями, участвующими во многих биологических путях. Помимо метаболической активности, мио-инозитол и D-хиро-инозитол глубоко влияют на стероидогенез, регулируя пулы андрогенов и эстрогенов, вероятно, противоположными способами. Учитывая сложность механизмов действия, связанных с инозитолом, многие из их полезных эффектов все еще находятся под пристальным вниманием. Поэтому продолжающиеся исследования направлены на выявление новых возникающих ролей и механизмов, которые могут позволить клиницистам адаптировать терапию инозитолом и использовать ее в других областях медицины, до сих пор неисследованных [49].

### **Открытие инозитолов и их свойств**

Инозитолы привлекли интерес клиницистов, особенно эндокринологов и гинекологов, только в последние 20 лет, хотя их история уходит далеко в прошлое. Она началась в 1850 г., когда немецкий врач и химик Иоганн Йозеф Шерер выделил гексагидроксициклогексан из мышечных клеток и назвал эту молекулу «Инозитол» из комбинации греческих терминов: *is* (*is*, *in*) – «сухожилие, волокно», *ose* указывает на углевод, *ite* – «эфир», *ol* – «алкоголь», а также из-за его сладкого вкуса [50]. Инозитол является важным компонентом структурных липидов, а именно фосфатидилинозитола и его различных фосфатов, включая фосфатидилинозитолфосфатные липиды [51, 52].

Мио-инозитол в основном включен в мембраны эукариотических клеток в виде фосфатидилмио-инозитола, который действует как второй мессенджер при передаче нескольких эндокринных сигналов, включая ФСГ, ТТГ (тиреотропный гормон) и инсулин.

У человека большое количество миоинов (около 1 г/сут) обеспечивается при приеме пищи, основными источниками которой являются злаки, бобовые, масличные семена и орехи [53], но значительная часть суточной потребности все еще синтезируется эндогенно почками (около 4 г/сут). Когда эндогенная продукция мио-инозитола недостаточна для удовлетворения биологических потребностей человека, становится необходимым адекватное потребление инозитола через определенные продукты питания и (или) добавки [54].

### **Инозитолы и репродукция человека**

Помимо метаболизма глюкозы, инозитолы глубоко вовлечены в физиологию женского и мужского размножения. У женщин инозитол участвует в опосредованных ФСГ путях, регулирующих пролиферацию и созревание гранулезных клеток. Исходя из этой роли, он модулирует продукцию ФСГ-опосредованного антимюллерова гормона (АМГ), играя ключевую роль в определении созревания и транспорта ооцитов в яйцевом, а также обеспечении хорошего качества эмбрионов [55].

Как наблюдалось у женщин, в мужских репродуктивных органах мио-инозитол более распространен, чем в кровотоке, что указывает на то, что это соединение также проявляет ключевую функцию в мужском размножении. Действительно, трансгенные мыши с низким содержанием миоидов в придатке яичка демонстрировали сниженную фертильность [56].

В сперматозоидах мио-инозитол ведет себя как второй мессенджер, модулирующий внутриклеточные уровни  $Ca^{2+}$ , которые регулируют окислительный метаболизм митохондрий и выработку АТФ [13].

Поскольку митохондрии представляют собой источник энергии, они являются ключевыми органеллами для подвижности сперматозоидов, акросомальной реакции и оплодотворения [13]. Таким образом, здоровое митохондриальное состояние и, следовательно, высокий митохондриальный мембранный потенциал (ММП) считаются важными характеристиками и (или) целесообразными результатами лечения для спермы хорошего качества.

Тем не менее некоторые пациенты не могли извлечь выгоду из введения мио-инозитола. Чрезмерно высокое значение ММП может ухудшить подвижность и качество сперматозоидов, что приведет к увеличению продукции АФК [57].

В нескольких исследованиях пациентов, проходящих процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), сообщалось, что после инкубации с мио-инозитолом количество и подвижность сперматозоидов улучшились, а также увеличился процент оплодотворения [58].

Наконец, следует отметить, что мио-инозитол также способен защитить сперму бесплодных мужчин, проходя-

щих вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), от изменений, происходящих во время процедуры криоконсервации [59]. Взятые вместе, эти результаты еще раз отмечают благотворное влияние инозитола на фертильность человека.

Недавно были оценены оптимальные дозировки и сроки введения D-хиро-инозитола при различных патологиях, включая мужское бесплодие. Действительно, при оценке учитывалось его влияние на экспрессию стероидогенного фермента ароматазы, который ароматизирует андрогены до эстрогенов. В частности, лечение D-хиро-инозитолом ингибирует экспрессию фермента, что приводит к накоплению тестостерона [60].

Авторы исследования 2022 г. рассматривают влияние, которое может оказать лечение инозитолами на обычные и функциональные параметры спермы (ММП, компактность хроматина сперматозоидов и фрагментацию ДНК сперматозоидов), ОСС и беременность, выкидыш и живорождаемость. Оказалось, что инозитол может улучшить количество сперматозоидов, подвижность, акросомальную реакцию и ММП. Поэтому использование инозитолов должно быть предпочтительным у пациентов с идиопатической астенозооспермией, особенно в случае нарушения функции митохондрий сперматозоидов. Благодаря инсулин-сенсibiliзирующему действию роль этих молекул может предполагаться для лечения бесплодия, вызванного нарушением углеводного обмена [61].

### **Обратимость формирования пор в процессе клеточной смерти в связи с инозитолом**

Биологи из США в 2022 г. обнаружили, что ингибирование фермента фосфоинозитол-3-киназы, участвующего в передаче внутриклеточных сигналов, снижает уровень клеточной гибели и предотвращает выброс клеткой медиаторов воспаления.

Число клеток в организме регулируется балансом между клеточным делением и клеточной гибелью. Поддержание постоянства числа клеток очень важно для нормального функционирования тканей и предотвращения развития опухолей.

### **Двойные эффекты D-хиро-инозитола (снижение эстрогенов при эстроген-чувствительных женских расстройствах, увеличение андрогенов при мужском гипогонадизме)**

Сделано открытие того, что D-хиро-инозитол модулирует экспрессию фермента ароматазы, влияя на стероидогенез и, следовательно, на баланс андрогенов и эстрогенов [62]. Интересно, что исследование G. Monastra et al. показало, что добавление 1 г/сут D-хиро-инозитола в течение 1 мес. добровольцам-мужчинам с измененной гликемией и (или) гормональным статусом снижало уровни эстрона и эстрадиола в сыворотке крови (-85,0 и -14,4% соответственно) и повышало уровень тестостерона и дегидроэпиандростерона (23,4 и 13,8% соответственно). Помимо нормализации гормонального баланса, лечение D-хиро-инозитолом также снижало гликемию, инсулинемию [63]. Эти результаты, по-видимому, подтвер-

ждают, что D-хиро-инозитол функционирует как ингибитор ароматазы, явно открывая новые перспективы исследований и терапевтических применений.

Среди мужского населения потенциальной мишенью для введения D-хиро-инозитола могут быть пожилые мужчины, страдающие возрастным гипогонадизмом, у которых нарушается выработка адекватных уровней тестостерона семенниками и сперматозоидами, что приводит к дефициту андрогенов [50, 64]. Снижение сексуальной активности, потеря волос на теле, субфертильность и эректильная дисфункция представляют собой основные симптомы, которые испытывают эти пациенты, за которыми следует неизбежное снижение качества их жизни.

Для подтверждения новых интересных данных следует проводить дальнейшие исследования с более крупными когортами пациентов, и такие многообещающие результаты не следует упускать из виду. Очевидно, что еще многое предстоит понять и узнать об инозитолах [50].

## АНТИОКСИДАТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ПРЕПАРАТЫ ИНОЗИТОЛА В РОССИИ

В России доступен уникальный препарат Активерт Андро, который относится к витаминно-минеральным комплексам. В его состав входят антиоксиданты и инозитол (табл.).

### Действие на организм

Специализированный комплекс Активерт Андро создан для мужчин с целью улучшения функционального состояния репродуктивной системы (сперматогенеза): нормализации качества, количества и подвижности сперматозоидов; оптимизации вязкости спермы и поддержания эректильной функции.

### Свойства компонентов

Комплекс компонентов в составе препарата Активерт Андро, подобранный с учетом новейших международных исследований в области репродуктологии, обеспечивает оптимальную заботу о мужском здоровье. В состав комплекса входят такие активные компоненты, как инозит, карнипур тартрат (L-карнитин), ацетилцистеин, dl-альфа-токоферола ацетат, цинка сульфат, L-аргинин, фолиевая кислота, натрия селенит 2,5%.

Рекомендуется в качестве дополнительного источника витаминов E, фолиевой кислоты, инозита, L-карнитина, селена и цинка, цистеина (ацетилцистеина) и аргинина лицам старше 18 лет при планировании беременности для улучшения качества, количества и подвижности сперматозоидов; в комплексной терапии мужского бесплодия; при подготовке к сбору эякулята для процедуры ЭКО.

**Применение.** Внутрь. Взрослым по 1 табл. в день во время или после еды. Таблетку перед употреблением нужно растворить в стакане (200 мл) питьевой воды. Продолжительность приема не менее 1 мес., при необходимости прием можно повторить. Перед применением

- **Таблица.** Состав препарата Активерт Андро
- **Table.** Components in the composition of Aktifert Andro

| Наименование компонентов (активные вещества) | Количество | % от РУСП* |
|--|------------|------------|
| Витамин E (токоферол)                        | 30,00 мг   | 300**      |
| Фолиевая кислота                             | 200,00 мкг | 100        |
| L-карнитин                                   | 200,00 мг  | 67***      |
| Инозит                                       | 700,00 мг  | 140***     |
| Аргинин                                      | 30,00 мг   | -          |
| Ацетилцистеин                                | 200,00 мг  | -          |
| Цинк   | 20,00 мг   | 133**      |
| Селен  | 55,00 мкг  | 79         |

\* Рекомендуемый уровень суточного потребления.

\*\* Не превышает верхний допустимый уровень суточного потребления.

\*\*\* % от адекватного уровня потребления в соответствии с Единными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю).

рекомендуется проконсультироваться с врачом (возможна коррекция схемы и курса приема).

Применение препарата Активерт Андро совместно с соблюдением здорового образа жизни в течение 1 цикла сперматогенеза (3 мес.) обеспечивает его нормализацию: улучшение морфологии, количества и подвижности сперматозоидов, объема эякулята и вязкости спермы, уменьшение ОСС в ткани яичек, что препятствует повреждению мембран сперматозоидов, а значит, способствует повышению жизнеспособных сперматозоидов в эякуляте, нормализации выработки тестостерона, оказывает положительное влияние на либидо и потенцию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиоксиданты оказывают патогенетическое воздействие на мужское бесплодие, связанное с ОСС. Антиоксидант может представлять собой адьювантное лечение в таких случаях, избегая дальнейшего повреждения, вызванного АФК. Инозитолы играют также иные роли, чем те, которыми обладают антиоксиданты. Таким образом, независимо от их антиоксидантных свойств, активность этих молекул была широко исследована и описана. Благоприятное влияние препарата Активерт Андро на подвижность и функцию сперматозоидов может быть обусловлено их многими действиями: помимо антиоксидантных, инсулин-сенситизирующими свойствами, прокинетической активностью и гормональными регуляторными эффектами, положительным влиянием на развитие ооцитов, сперматозоидов и эмбрионов. Более того, Активерт Андро может быть интересным лечением благодаря его модуляции экспрессии ароматазы и, следовательно, увеличению уровня тестостерона. Требуются дальнейшие исследования в этой области.

Поступила / Received 31.01.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2022  
Принята в печать / Accepted 17.02.2022

## Список литературы / References

- Irvine D.S. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Hum Reprod.* 1998;13(1 Suppl):33–44. [https://doi.org/10.1093/humrep/13.suppl\\_1.33](https://doi.org/10.1093/humrep/13.suppl_1.33).
- Agarwal A., Majzoub A., Parekh N., Henkel R. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. *World J Mens Health.* 2020;38(3):308–322. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190068>.
- Rashki Ghaleno L., Alizadeh A., Drevet J.R., Shahverdi A., Valojerdi M.R. Oxidation of Sperm DNA and Male Infertility. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(1):97. <https://doi.org/10.3390/antiox10010097>.
- Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol.* 2018;16(1):10–20. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.12.004>.
- Plaseska-Karanfilska D., Noveski P., Plaseski T., Maleva I., Madjunkova S., Moneva Z. Genetic causes of male infertility. *Balkan J Med Genet.* 2012;15(Suppl):31–34. <https://doi.org/10.2478/v10034-012-0015-x>.
- Anifandis G., Katsanaki K., Lagodonti G., Messini C., Simopoulou M., Dafopoulos K., Daponte A. The Effect of Glyphosate on Human Sperm Motility and Sperm DNA Fragmentation. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(6):1117. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061117>.
- Iwasaki A., Gagnon C. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertil Steril.* 1992;57(2):409–416. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54855-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54855-9).
- Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update.* 2008;14(3):243–258. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn004>.
- Wu P.Y., Scarlata E., O'Flaherty C. Long-Term Adverse Effects of Oxidative Stress on Rat Epididymis and Spermatozoa. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(2):170. <https://doi.org/10.3390/antiox9020170>.
- Arafa M., Agarwal A., Majzoub A., Panner Selvam M.K., Baskaran S. et al. Efficacy of Antioxidant Supplementation on Conventional and Advanced Sperm Function Tests in Patients with Idiopathic Male Infertility. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(3):219. <https://doi.org/10.3390/antiox9030219>.
- Calogero A.E., Condorelli R.A., Russo G.I., La Vignera S. Conservative Nonhormonal Options for the Treatment of Male Infertility: Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs, and Antioxidants. *Biomed Res Int.* 2017;4650182. <https://doi.org/10.1155/2017/4650182>.
- Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczler 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/cej.2013.01.art19>.
- De Luca M.N., Colone M., Gambioli R., Stringaro A., Unfer V. Oxidative Stress and Male Fertility: Role of Antioxidants and Inositols. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1283. <https://doi.org/10.3390/antiox10081283>.
- Agarwal A., Rana M., Qiu E., AlBunni H., Bui A.D., Henkel R. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia.* 2018;50(11):e13126. <https://doi.org/10.1111/and.13126>.
- Sanocka D., Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;2:12. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-2-12>.
- Cocuzza M., Sikka S.C., Athayde K.S., Agarwal A. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol.* 2007;33(5):603–621. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382007000500002>.
- Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Ижбаев С.Х. Мужское бесплодие: до и после эпохи коронавируса SARS-CoV-2. *Медицинский совет.* 2020;(13):179–187. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-179-187>.
- Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Ижбаев С.Х. Male infertility: before and after the era of SARS-CoV-2. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(13):179–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-179-187>.
- Young S.S., Eskenazi B., Marchetti F.M., Block G., Wyrobek A.J. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. *Hum Reprod.* 2008;23(5):1014–1022. <https://doi.org/10.1093/humrep/den036>.
- Anderson R.A., Sharpe R.M. Regulation of inhibin production in the human male and its clinical applications. *Int J Androl.* 2000;23(3):136–144. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2000.00229.x>.
- Irani M., Amirian M., Sadeghi R., Lez J.L., Latifnejad Roudsari R. The Effect of Folate and Folate Plus Zinc Supplementation on Endocrine Parameters and Sperm Characteristics in Sub-Fertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol J.* 2017;14(5):4069–4078. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28853101>.
- Jeulin C., Lewin L.M. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update.* 1996;2(2):87–102. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.2.87>.
- Bahl J.J., Bressler R. The pharmacology of carnitine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1987;27:257–277. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.27.040187.001353>.
- Lenzi A., Sgrò P., Salacane 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>.
- Garolla A., Maiorino M., Roverato A., Roveri A., Ursini F., Foresta C. Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels. *Fertil Steril.* 2005;83(2):355–361. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.10.010>.
- Miroueh A. Effect of arginine on oligospermia. *Fertil Steril.* 1970;21(3):217–219. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)37384-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)37384-8).
- Zini A., De Lamirande E., Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote human sperm capacitation in vitro. *J Androl.* 1995;16(5):424–431. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1995.tb00558.x>.
- Srivastava S., Desai P., Coutinho E., Govil G. Mechanism of action of L-arginine on the vitality of spermatozoa is primarily through increased biosynthesis of nitric oxide. *Biol Reprod.* 2006;74(5):954–958. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.046896>.
- Stanislavov R., Nikolova V., Rohdewald P. Improvement of seminal parameters with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Phytother Res.* 2009;23(3):297–302. <https://doi.org/10.1002/ptr.2592>.
- Sueishi Y., Hori M., Ishikawa M., Matsu-Ura K., Kamogawa E., Honda Y. et al. Scavenging rate constants of hydrophilic antioxidants against multiple reactive oxygen species. *J Clin Biochem Nutr.* 2014;54(2):67–74. <https://doi.org/10.3164/jcbn.13-53>.
- Barekat F., Tavalae M., Deemeh M.R., Bahreinian M., Azadi L., Abbasi H. et al. A Preliminary Study: N-acetyl-L-cysteine Improves Semen Quality following Varicocelelectomy. *Int J Fertil Steril.* 2016;10(1):120–126. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4777>.
- Wolfram T., Schwarz M., Reuß M., Lossow K., Ost M., Klaus S. et al. N-Acetylcysteine as Modulator of the Essential Trace Elements Copper and Zinc. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(11):1117. <https://doi.org/10.3390/antiox9111117>.
- Omu A.E., Al-Azemi M.K., Kehinde E.O., Anim J.T., Oriowo M.A., Mathew T.C. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract.* 2008;17(2):108–116. <https://doi.org/10.1159/000112963>.
- Tikkiwal M., Ajmera R.L., Mathur N.K. Effect of zinc administration on seminal zinc and fertility of oligospermic males. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1987;31(1):30–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3666872/>.
- Omu A.E., Al-Qattan F., Al-Abdul-Hadi F.M., Fatinikun M.T., Fernandes S. Seminal immune response in infertile men with leukocytospermia: effect on antioxidant activity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;86(2):195–202. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(99\)00073-1](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(99)00073-1).
- Roveri A., Casasco A., Maiorino M., Dalan P., Calligaro A., Ursini F. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase of rat testis. Gonadotropin dependence and immunocytochemical identification. *J Biol Chem.* 1992;267(9):6142–6146. Available at: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)42673-7/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)42673-7/pdf).
- Alvarez J.G., Storey B.T. Lipid peroxidation and the reactions of superoxide and hydrogen peroxide in mouse spermatozoa. *Biol Reprod.* 1984;30(4):833–841. <https://doi.org/10.1095/biolreprod30.4.833>.
- Ursini F., Heim S., Kiess M., Maiorino M., Roveri A., Wissing J., Flohé L. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science.* 1999;285(5432):1393–1396. <https://doi.org/10.1126/science.285.5432.1393>.
- Noack-Füller G., De Beer C., Seibert H. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. *Andrologia.* 1993;25(1):7–12. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1993.tb02674.x>.
- Burton G.W., Traber M.G. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu Rev Nutr.* 1990;10:357–382. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.10.070190.002041>.
- Safarinejad M.R., Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2009;181(2):741–751. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.015>.
- Ahsan U., Kamran Z., Raza I., Ahmad S., Babar W., Riaz M.H., Iqbal Z. Role of selenium in male reproduction – a review. *Anim Reprod Sci.* 2014;146(1–2):55–62. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.01.009>.
- Thérond P., Auger J., Legrand A., Jouannet P. alpha-Tocopherol in human spermatozoa and seminal plasma: relationships with motility, antioxidant enzymes and leukocytes. *Mol Hum Reprod.* 1996;2(10):739–744. <https://doi.org/10.1093/molehr/2.10.739>.
- Omu A.E., Fatinikun T., Mannazhath N., Abraham S. Significance of simultaneous determination of serum and seminal plasma alpha-tocopherol and retinol in infertile men by high-performance liquid chromatography. *Andrologia.* 1999;31(6):347–354. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0272.1999.00296.x>.
- Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z.M., el-Malik E.M., Nasr M.A. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl.* 1996;17(5):530–537. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1996.tb01830.x>.
- Kodama H., Yamaguchi R., Fukuda J., Kasai H., Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril.* 1997;68(3):519–524. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00236-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00236-7).

46. Comhaire F.H., Christophe A.B., Zalata A.A., Dhooge W.S., Mahmoud A.M., Depuydt C.E. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63(3):159–165. <https://doi.org/10.1054/plef.2000.0174>.
47. Keskes-Ammar L., Feki-Chakroun N., Rebai T., Sahnoun Z., Ghazzi H., Hammami S. et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl*. 2003;49(2):83–94. <https://doi.org/10.1080/01485010390129269>.
48. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Гамидов С.И., Квасов А.В. Антиоксидантная терапия – ключ к лечению идиопатического мужского бесплодия. *Медицинский совет*. 2017;(20):177–181. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-177-181>.
- Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu., Gamidov S.I., Kvasov A.V. Antioxidant therapy is the key to the treatment of idiopathic male infertility. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(20):177–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-177-181>.
49. Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F., Soulage C.O., Greene N.D., Bizzarri M. et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10575. <https://doi.org/10.3390/ijms221910575>.
50. Scherer J. Ueber eine neue, aus dem Muskelfleische gewonnene Zuckerart. *Liebigs Ann Chem*. 2022;73:322–328. <https://doi.org/10.1002/jlac.18500730303>.
51. Murthy P.P. Structure and nomenclature of inositol phosphates, phosphoinositides, and glycosylphosphatidylinositols. *Subcell Biochem*. 2006;39:1–19. [https://doi.org/10.1007/0-387-27600-9\\_1](https://doi.org/10.1007/0-387-27600-9_1).
52. Majumder A., Biswas B. (eds.). *Biology of Inositols and Phosphoinositides*. New York: Springer; 2006. 340 p. <https://doi.org/10.1007/0-387-27600-9>.
53. Dinicola S., Minini M., Unfer V., Verna R., Cucina A., Bizzarri M. Nutritional and Acquired Deficiencies in Inositol Bioavailability. Correlations with Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2187. <https://doi.org/10.3390/ijms18102187>.
54. Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S., Cucina A., Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(10):1181–1196. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1206887>.
55. Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D. Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):690–695. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1188282>.
56. Yeung C.H., Anapolski M., Setiawan I., Lang F., Cooper T.G. Effects of putative epididymal osmolytes on sperm volume regulation of fertile and infertile c-ros transgenic Mice. *J Androl*. 2004;25(2):216–223. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02781.x>.
57. Condorelli R.A., Barbagallo F., Calogero A.E., Cannarella R., Crafa A., La Vignera S. D-Chiro-Inositol Improves Sperm Mitochondrial Membrane Potential: In Vitro Evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1373. <https://doi.org/10.3390/jcm9051373>.
58. Artini P.G., Casarosa E., Carletti E., Monteleone P., Di Noia A., Di Berardino O.M. In vitro effect of myo-inositol on sperm motility in normal and oligoasthenospermia patients undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2):109–112. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1254179>.
59. Mohammadi F., Varanloo N., Heydari Nasrabadi M., Vatannejad A., Amjadi F.S., Javedani Masroor M. et al. Supplementation of sperm freezing medium with myoinositol improve human sperm parameters and protects it against DNA fragmentation and apoptosis. *Cell Tissue Bank*. 2019;20(1):77–86. <https://doi.org/10.1007/s10561-018-9731-0>.
60. Gambioli R., Forte G., Aragona C., Bevilacqua A., Bizzarri M., Unfer V. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(1):438–446. [https://doi.org/10.26355/eurev\\_202101\\_24412](https://doi.org/10.26355/eurev_202101_24412).
61. Condorelli R.A., Cannarella R., Crafa A., Barbagallo F., Gusmano C., Avola O. et al. Advances in non-hormonal pharmacotherapy for the treatment of male infertility: the role of inositols. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;1–10. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2060076>.
62. Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D., Lui J., Xella S., Marsella T. et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0189-2>.
63. Monastra G., Vazquez-Levin M., Bezerra Espinola M.S., Bilotta G., Laganà A.S., Unfer V. D-chiro-inositol, an aromatase down-modulator, increases androgens and reduces estrogens in male volunteers: a pilot study. *Basic Clin Androl*. 2021;31(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12610-021-00131-x>.
64. Tsametsis C.P., Isidori A. Testosterone replacement therapy: For whom, when and how? *Metabolism*. 2018;86:69–78. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.03.007>.

### Информация об авторе:

**Овчинников Руслан Игоревич**, к.м.н., директор Департамента развития андрологии, руководитель отделения андрологии и урологии, Российско-финский центр репродуктивной медицины «СканФерт»; 119192, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, д. 7; [riododc@rambler.ru](mailto:riododc@rambler.ru)

### Information about the author:

**Ruslan I. Ovchinnikov**, Cand. Sci. (Med.), Director of the Department of Andrology Development, Head of the Department of Andrology and Urology, Russian-Finnish Center for Reproductive Medicine "ScanFert"; 7, Michurinsky Ave., Moscow, 119192, Russia; [riododc@rambler.ru](mailto:riododc@rambler.ru)

# Информированность молодых женщин о методах экстренной контрацепции во временном аспекте

**Н.И. Свиридова** , <https://orcid.org/0000-0002-3175-4847>, [n.i.sviridova@yandex.ru](mailto:n.i.sviridova@yandex.ru)

**Л.В. Ткаченко**, <https://orcid.org/0000-0002-1935-4277>, [tkachenko.fuv@mail.ru](mailto:tkachenko.fuv@mail.ru)

**И.А. Гриценко**, <https://orcid.org/0000-0001-6761-2990>, [irina-gritsenko@yandex.ru](mailto:irina-gritsenko@yandex.ru)

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

## Резюме

**Введение.** Принимая во внимание функциональные особенности репродуктивной системы во все периоды жизни женщины: формирование и становление, реализация и раннее угасание, становится очевидной ее высокая ранимость. В связи с этим возникает необходимость более широкого анализа причин нарушений репродуктивной функции, среди которых одно из ведущих мест занимает прерывание нежеланной беременности.

**Цель.** Определить уровень информированности молодых женщин о средствах экстренной контрацепции.

**Материалы и методы.** Нами проведен анонимный добровольный опрос об информированности различных возрастных групп молодежи о методах экстренной контрацепции в 2014 и 2021 гг. В 2014 г. в опросе приняли участие 577 респондентов, которые были распределены на две группы. Первую группу составили 265 девушек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет, во вторую группу вошло 312 молодых женщин в возрасте от 18 до 25 лет. В 2021 г. анонимный добровольный опрос был проведен только среди 348 молодых женщин-респондентов.

**Результаты.** Анализ результатов опроса подростков и молодых девушек, проведенного в 2014 г., свидетельствует о крайне низкой информированности респондентов обеих групп о методах экстренной контрацепции. Так, ничего не знали о методах экстренной контрацепции 211/265 (79,62%) девушек-подростков и 201/312 (64,42%) молодых женщин, а о знании возможности экстренной контрацепции с помощью препарата Эскапел заявили 19/312 (6,09%) молодых женщин и 9/265 (3,40%) девушек-подростков. В ходе анализа аналогичного опроса, проведенного в 2021 г., установлено, что информированность молодых женщин о современных методах экстренной контрацепции повысилась. Так, в 2021 г. ничего не знали о методах экстренной контрацепции менее половины 168/348 (48,28%) участниц, а знания о препарате Эскапел были у трети респондентов – 117/348 (33,62%), что было в 5,5 раза выше в сравнении с показателями 2014 г.

**Выводы.** Результаты двух проведенных нами опросов свидетельствуют о недостаточной информированности молодых женщин о методах экстренной контрацепции.

**Ключевые слова:** экстренная контрацепция, подростки, молодые женщины, опрос, информированность

**Для цитирования:** Свиридова Н.И., Ткаченко Л.В., Гриценко И.А. Информированность молодых женщин о методах экстренной контрацепции во временном аспекте. *Медицинский совет*. 2022;16(5):54–59. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-54-59>

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Awareness of young women about emergency contraception in the temporal aspect

**Natalia I. Sviridova** , <https://orcid.org/0000-0002-3175-4847>, [n.i.sviridova@yandex.ru](mailto:n.i.sviridova@yandex.ru)

**Liudmila V. Tkachenko**, <https://orcid.org/0000-0002-1935-4277>, [tkachenko.fuv@mail.ru](mailto:tkachenko.fuv@mail.ru)

**Irina A. Gritsenko**, <https://orcid.org/0000-0001-6761-2990>, [irina-gritsenko@yandex.ru](mailto:irina-gritsenko@yandex.ru)

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

## Abstract

**Introduction.** Bearing in mind functional features of the reproductive system at every stage of a woman's life, as it grows and develops, accomplishes its purpose and early fades away, its high vulnerability becomes obvious. Therefore, what emerges is the need for a broader analysis of the causes of reproductive dysfunction, among which termination of unwanted pregnancies plays one of the leading roles.

**Aim.** To assess the level of awareness of emergency contraception among young women.

**Materials and methods.** We conducted an anonymous voluntary survey on the awareness of the emergency contraception methods among different age groups of young people in 2014 and 2021. In 2014, 577 respondents participated in the survey, which were divided into two groups. Group 1 included 265 adolescent girls aged 15 to 17 years, group 2 included young women aged 18 to 25 years. In 2021, an anonymous voluntary survey was only conducted among 348 young female respondents.

**Results.** Analysis of responses from the survey of adolescents and young girls conducted in 2014 shows an extremely low level of awareness of the emergency contraception methods among respondents in both groups. Thus, 211/265 (79.62%) in the group of adolescent girls and 201/312 (64.42%) young women did not know anything about the emergency contraception methods, and

19/312 (6.09%) young women and 9/265 (3.40%) adolescent girls claimed knowledge of the possibilities of emergency contraception using Escapelle. The analysis of a similar survey conducted in 2021 showed that young women's awareness of modern emergency contraceptive methods had increased. Thus, less than half of 168/348 (48.28%) participants did not know anything about the emergency contraception methods in 2021, and 117/348 (33.62%) respondents were aware of Escapelle, which was 5.5 times more compared with those of 2014.

**Conclusions.** The results of two surveys we conducted reveal insufficient awareness of the emergency contraceptive methods among young women.

**Keywords:** emergency contraceptive, adolescents, young women, survey, awareness

**For citation:** Sviridova N.I., Tkachenko L.V., Gritsenko I.A. Awareness of young women about emergency contraception in the temporal aspect. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(5):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-54-59>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на высокие адаптационные возможности женского организма, в последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост нарушений репродуктивной системы [1, 2]. Одной из причин является прерывание нежеланной беременности. Во все времена альтернативой прерыванию беременности служит ее предупреждение. В настоящее время для предупреждения нежеланной беременности существуют различные методы контрацепции, в т. ч. и методы экстренной контрацепции (ЭК). Метод ЭК считается эффективным даже при его применении в течение нескольких дней после незащищенного полового акта. Однако ЭК применяется нечасто, что можно объяснить отсутствием информации об этом методе у женщин, а иногда и у врачей [3–5].

ЭК следует рекомендовать как чрезвычайную меру предохранения от нежелательной беременности при наличии сомнений в целостности использованного презерватива, при экспульсии внутриматочной системы, в тех случаях, когда планируемые методы контрацепции по каким-то причинам не могут быть использованы, а также в критических ситуациях, например при изнасиловании [6–8].

Абсолютных медицинских противопоказаний для применения пероральных препаратов для экстренной контрацепции не существует [4, 9]. Кроме того, в медицинских критериях приемлемости для использования методов контрацепции ВОЗ за 2015 г. не отмечено ни одного состояния, при котором теоретические или доказанные риски преобладали бы над преимуществами использования метода экстренной контрацепции. Прием ЭК не был ассоциирован ни с одним смертельным исходом или другими тяжелыми осложнениями [10]. ЭК не противопоказана женщинам с эктопической беременностью в анамнезе, кардиоваскулярными заболеваниями, мигренями, заболеваниями печени. Ввиду непродолжительного влияния гормонального эффекта, ЭК можно применять и женщинам, которым не рекомендовано применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в качестве основного метода контрацепции [11, 12].

До недавнего времени практиковался метод ЭК Юзпе (Альберт Юзпе, канадский врач, который впервые его применил), имевший много побочных негативных эффектов, таких как головные боли, тошнота, рвота, нарушение

менструальной функции (они встречались в 21,3% случаях, т. е. практически у каждой пятой пациентки). Венозные тромбозы в анамнезе, тяжелые заболевания печени, рак молочной железы и эндометрия являются противопоказаниями для применения данного метода, что обусловлено наличием эстрогенного компонента в таблетках. Также нежелательно его использование женщинам старше 35 лет и тем, кто много курит (более 15 сигарет в день) [4, 5, 7].

В настоящее время одним из распространенных, эффективных и доступных методов ЭК является применение таблетированной экстренной контрацепции (ТЭК), а именно левоноргестрела 1,5 мг однократно или 0,75 мг дважды с интервалом в 12 ч.

В Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и приемлемости левоноргестрелсодержащего препарата Эскапел у женщин при ЭК. Эффективность применения Эскапела составила 97,2%. Эскапел является высокоэффективным и приемлемым методом ЭК. Метод можно применять как экстренный только один раз в одном менструальном цикле, побочные эффекты в виде нарушений менструального цикла встречаются у женщин, использующих ЭК чаще одного раза, с нарушением инструкции по применению препарата [3, 5].

Как известно, левоноргестрел – синтетическое соединение, структурно родственное норэтистерону, прочно и избирательно связывающееся с рецепторами прогестерона и проявляющее биологическую активность без каких бы то ни было предварительных превращений. Это наиболее сильно действующий из 19-норстероидов. У него более длительный период полураспада, поэтому его биологическая активность составляет 100%. Левоноргестрел не дает эстрогенного эффекта и оказывает незначительное андрогенное действие на организм женщины, обладает наиболее выраженным сродством к рецепторам прогестерона. Это и объясняет его наиболее выраженное гестагенное действие, в частности, на эндометрий. Гестагены подавляют митотическую активность клеток эндометрия, вызывают раннюю секреторную его трансформацию, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Кроме того, гестагены способствуют снижению сократительной активности маточных

труб за счет снижения сократительной активности и порога возбудимости мышечных клеток, чем объясняется один из механизмов ЭК – нарушение транспорта яйцеклетки. Гестагены оказывают ингибирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов и, как следствие, предотвращают овуляцию [9, 13, 14].

Эффективность и безопасность одномоментного приема левоноргестрела в дозе 1,5 мг, содержащегося в препарате Эскапел, подтверждены результатами исследования ВОЗ, в котором приняли участие более 4 тыс. женщин из 14 стран мира. В Консорциуме по ЭК такой режим рекомендуется как метод первого выбора [10, 15]. При соблюдении рекомендуемого режима дозирования левоноргестрел не оказывает существенного влияния на факторы свертываемости крови, обмен жиров и углеводов [16]. При пероральном приеме левоноргестрел быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация левоноргестрела в сыворотке крови после приема 1 таблетки Эскапела достигается через 2 ч. В рекомендуемой дозе левоноргестрел вызывает торможение овуляции, если половой акт произошел в преовуляторной фазе менструации. Кроме того, вызываемая препаратом регрессия пролиферации эндометрия препятствует имплантации бластоцисты. Эффективность контрацепции снижается по мере увеличения времени, прошедшего между половым актом и приемом препарата.

Левоноргестрел (Эскапел) – гестаген, синтетический аналог прогестерона. Механизм его действия заключается в подавлении пикового выброса ФСГ и ЛГ и в блокаде овуляции [10, 14, 16]. Кроме того, препарат может способствовать повышению вязкости цервикальной слизи, что затрудняет продвижение сперматозоидов и их соединение с яйцеклеткой [4].

В настоящее время именно левоноргестрел считают оптимальным препаратом ТЭК, сочетающим хорошую результативность (предотвращает беременность в 88–95% случаев) и низкий риск побочных эффектов. Достаточно принять его в течение 72 ч после незащищенного полового акта (для максимальной надежности – в первые 12 ч).

Эскапел безопасен для кормящих женщин и не оказывает неблагоприятного влияния ни на плод (в случае зачатия), ни на ребенка у лактирующих женщин<sup>1</sup>.

По данным отечественных и зарубежных ученых, прием левоноргестрела снижает вероятность наступления беременности после одного полового акта в пределах от 50 до 90% в зависимости от того, в какую фазу была принята ТЭК. Кроме того, хотелось бы отметить, что препараты на основе левоноргестрела сегодня доступны в большинстве стран мира, а медицинские противопоказания в отношении их использования отсутствуют [9, 14].

**Цель исследования** – изучить уровень информированности молодых женщин о средствах экстренной контрацепции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анонимный добровольный опрос девушек-подростков и молодых женщин об их информированности о методах экстренной контрацепции в 2014 и 2021 гг. Опросы были проведены в обоих случаях рандомно, среди пациенток, обратившихся для подбора средств контрацепции в медицинские учреждения г. Волгограда. Респонденткам было задано 2 вопроса: знаете ли вы о методах экстренной контрацепции и если да, то какие методы экстренной контрацепции вам известны?

Участницы опроса могли выбрать один или более из известных им методов. В 2014 г. в опросе приняли участие 577 респонденток, которые были распределены на две группы. Первую группу составили 265 девушек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет, вторую группу – 312 молодых женщин в возрасте от 18 до 25 лет.

В 2021 г. анонимный добровольный опрос был проведен с участием только молодых женщин (348 респонденток). Невозможность опроса девушек-подростков связана с тем, что в настоящее время существуют юридические ограничения на проведение бесед со школьниками на тему полового воспитания.

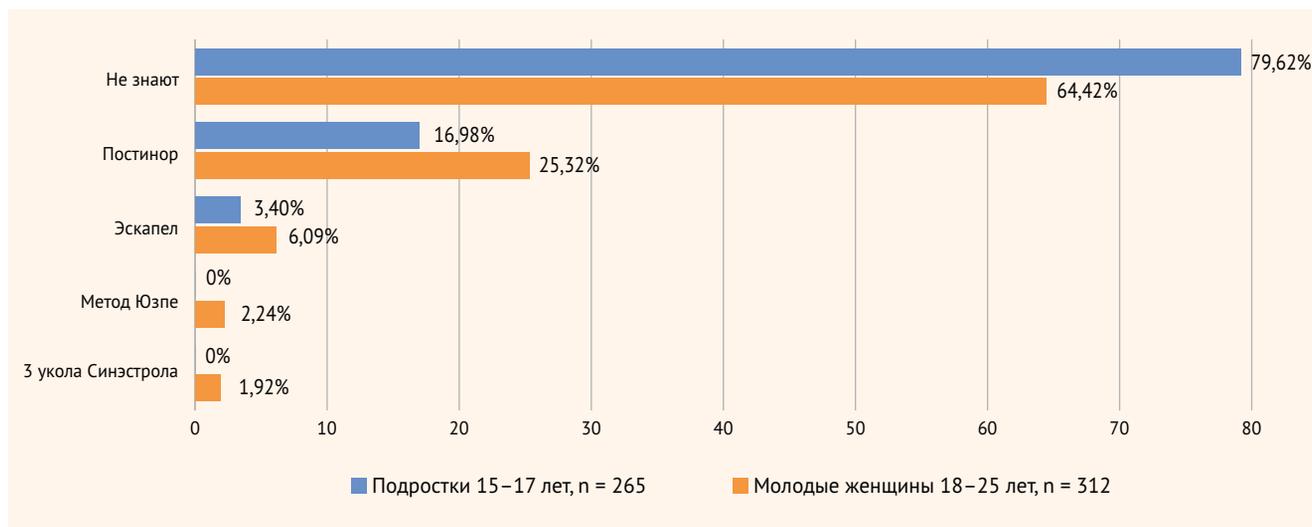
## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2014 г. анализ ответов на поставленные вопросы как в группе девушек-подростков, так и в группе молодых девушек свидетельствовал о крайне низкой информированности респонденток обеих групп о методах экстренной контрацепции (рис. 1). Так, если в группе молодых женщин 6/312 (1,92%) человек знали о возможности экстренной контрацепции с помощью Синэстрола, то в группе девушек-подростков ни одна респондентка не заявила о знании этого препарата. О методе Юзпе (прием 100 мкг этинилэстрадиола и 0,25 мг левоноргестрела 2 раза в сутки, с 12-часовым интервалом) знали 7/312 (2,24%) респонденток в группе молодых женщин и 0 участниц в группе девушек-подростков. О возможности экстренной контрацепции с помощью препарата Эскапел заявили 19/312 (6,09%) участниц опроса в группе молодых женщин и 9/265 (3,40%) в группе девушек-подростков. О знании метода экстренной контрацепции с помощью препарата Постинор знала четверть – 79/312 (25,32%) человек в группе молодых женщин и 45/265 (16,98%) девушек-подростков. О незнании методов экстренной контрацепции заявили 211/265 (79,62%) девушек-подростков и 201/312 (64,42%) участниц в группе молодых женщин.

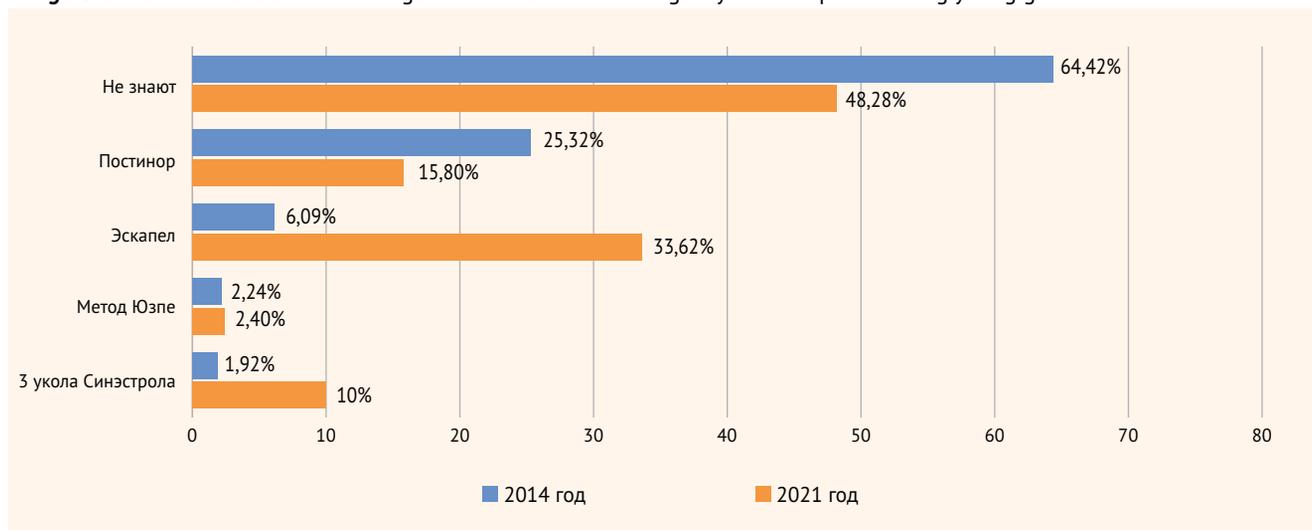
Получив такие неутешительные данные, мы активизировали просветительскую работу в СМИ. В 2014 г. кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации разработала для сотрудников факультета методические рекомендации «Профи-

<sup>1</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата Эскапел. ГРЛС. Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1ecbcf22-1bad-4127-ab67-1982d862d862f097&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1ecbcf22-1bad-4127-ab67-1982d862d862f097&t=).

● **Рисунок 1.** Информированность подростков и молодых женщин о методах экстренной контрацепции в 2014 г.  
 ● **Figure 1.** Knowledge and awareness of emergency contraception among adolescents and young girls in 2014



● **Рисунок 2.** Динамика информированности молодых девушек о методах экстренной контрацепции  
 ● **Figure 2.** Trends in levels of knowledge and awareness of emergency contraception among young girls



лактика нежелательной беременности» (Ткаченко Л.В., Исаева Ю.Б., 2014 г.).

В 2021 г. для оценки текущего состояния проблемы информированности женщин о методах экстренной контрацепции был проведен повторный анонимный опрос в группе молодых женщин от 18 до 25 лет, обратившихся в женские консультации г. Волгограда в этот период для подбора метода контрацепции.

В ходе проведенного анализа полученных ответов в 2021 г. установлено, что информированность молодых женщин о современных методах экстренной контрацепции повысилась (рис. 2). Так, о знаниях методов экстренной контрацепции заявили 180/348 (51,72%) участниц опроса, что на 16,14% больше, чем в предыдущем опросе. Знания о препарате Эскапел имели треть респондентов – 117/348 (33,62%) человек, что в 5,5 раза выше в сравнении с показателями 2014 г. Количество молодых женщин, не имеющих представлений о методах экстренной контрацепции, сократилось до 168/348 (48,28%) человек.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ограничением при проведении нашего исследования стала невозможность включить в опрос в 2021 г. девушек-подростков. В связи с этим делать вывод об уровне информированности в этой возрастной группе в настоящее время не представляется возможным.

Если говорить о текущем состоянии проблемы контрацепции, то, несмотря на положительную тенденцию к уменьшению числа абортов, искусственное прерывание беременности продолжает оставаться распространенным методом регуляции рождаемости в России. В связи с этим экстренная контрацепция остается существенным резервом предотвращения нежелательной беременности при незащищенном половом контакте.

Нельзя отрицать и тот факт, что врачи – акушеры-гинекологи не всегда компетентны в вопросах экстренной контрацепции, что диктует необходимость дополнительного освещения данных аспектов в рамках образователь-

ного процесса с обучающимися по программе подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «акушерство и гинекология», а также со слушателями циклов повышения квалификации врачей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенных нами опросов свидетельствуют о недостаточной информированности молодых женщин о существующих методах. Так, в 2014 г. ничего не знали об экстренной контрацепции 201/312 (64,42%) участниц

из группы женщин 18–25 лет, в 2021 г. – 168/348 (48,28%) человек. И хотя образовательные пробелы имеют тенденцию к сокращению, медицинскому сообществу, в первую очередь практикующим гинекологам, предстоит проделать значительную просветительскую работу для того, чтобы число аборт, которые продолжают оставаться распространенным методом регуляции рождаемости в России, сокращалось.



Поступила / Received 12.01.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2022  
Принята в печать / Accepted 24.02.2022

## Список литературы / References

1. Прилепская В.Н. (ред.). *Руководство по контрацепции*. 4-е изд. М.; 2017. 464 с. Prilepskaya V.N. (ed.). *Guide to contraception*. 4<sup>th</sup> ed. Moscow; 2017. 464 p. (In Russ.)
2. Сухих Г.Т., Серов В.Н. (ред.). *Тактика врача акушера-гинеколога: практическое руководство в 2 ч.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Ч. 2. 320 с. Sukhikh G.T., Serov V.N. (eds.). *Tactics of an obstetrician-gynecologist: a practical guide in 2 hours*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. Part 2. 320 p. (In Russ.)
3. Прилепская В.Н., Мгерян А.Н. Экстренная гормональная контрацепция (обзор литературы). *Гинекология*. 2017;(1):10–14. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28595/pdf>. Prilepskaya V.N., Mgeryan A.N. Emergency hormonal contraception (literature review). *Gynecology*. 2017;(1):10–14. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28595/pdf>.
4. Прилепская В.Н. (ред.). *Контрацепция от менархе до менопаузы*. М.; 2015. 352 с. Prilepskaya V.N. (ed.). *Contraception from menarche to menopause*. Moscow; 2015. 352 p. (In Russ.)
5. 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. Sukhikh 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.)
6. 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>. Dikke G.B. Awareness about the effectiveness and safety of emergency contraception – a reserve in the prevention of unwanted pregnancy. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(2):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-92-95>.
7. Бебнева Т.Н. Экстренная контрацепция. *Фарматека*. 2020;(6):88–91. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.88-91>. Bebneva T.N. Emergency contraception. *Farmateka*. 2020;(6):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.88-91>.
8. Аганезов С.С., Морозкая А.В., Аганезова Н.В. Экстренная контрацепция среди врачей и людей без высшего медицинского образования. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;(4):34–39. <https://doi.org/10.17816/IOWD67434-39>. Aganezov S.S., Morotskaya A.V., Aganezova N.V. Emergency contraception among doctors and people without higher medical degree. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;(4):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/IOWD67434-39>.
9. 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](https://www.researchgate.net/publication/242730608_Emergency_Contraception_A_Last_Chance_to_Prevent_Unintended_Pregnancy).
10. 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>.
11. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Бебнева Т.Н. Пятилетний опыт работы Центра по экстренной контрацепции. *Гинекология*. 2004;(6):313–315. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27596>. Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Bebneva T.N. Five years of experience in the Center for Emergency Contraception. *Gynecology*. 2004;(6):313–315. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27596>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02006-9).
15. 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>.
16. Максимов М.Л., Толстых Т.С. Экстренная контрацепция: сравнение эффективности применяемых методов. *Лечебное дело*. 2012;(4):58–62. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/ekstrennaya-kontratsepsiya-sravnenie-effektivnosti-primenyaemyh-metodov.pdf>. Maksimov M.L., Tolstykh T.T. Comparison of the effectiveness of the available methods of emergency contraception. *Lechebnoe Delo*. 2012;(4):58–62. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/ekstrennaya-kontratsepsiya-sravnenie-effektivnosti-primenyaemyh-metodov.pdf>.

### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И.  
Концепция статьи – Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И.  
Написание текста – Ткаченко Л.В., Гриценко И.А.  
Обзор литературы – Свиридова Н.И., Ткаченко Л.В.  
Перевод на английский язык – Свиридова Н.И., Ткаченко Л.В.

### Contribution of authors:

Study concept and design – Liudmila V. Tkachenko, Natalia I. Sviridova  
Concept of the article – Liudmila V. Tkachenko, Natalia I. Sviridova  
Text development – Liudmila V. Tkachenko, Irina A. Gritsenko,  
Literature review – Natalia I. Sviridova, Liudmila V. Tkachenko  
Translation into English – Natalia I. Sviridova, Liudmila V. Tkachenko

---

**Информация об авторах:**

**Свиридова Наталия Ивановна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; n.i.sviridova@yandex.ru

**Ткаченко Людмила Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; tkachenko.fuv@mail.ru

**Гриценко Ирина Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; irina-gritsenko@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Natalia I. Sviridova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; n.i.sviridova@yandex.ru

**Liudmila V. Tkachenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; tkachenko.fuv@mail.ru

**Irina A. Gritsenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; irina-gritsenko@yandex.ru

# Состояние биоценоза влагалища у беременных женщин, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре

**А.В. Соловьева**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, [av\\_soloveva@mail.ru](mailto:av_soloveva@mail.ru)

**Л.А. Чегус**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>, [lcheus@mail.ru](mailto:lcheus@mail.ru)

**В.Г. Соловьев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4870-2282>, [vg.solovyev@hmgma.ru](mailto:vg.solovyev@hmgma.ru)

**К.С. Ермоленко**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4408-1378>, [z.kristinast@yandex.ru](mailto:z.kristinast@yandex.ru)

**О.А. Кузнецова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7093-877X>, [koa.15@mail.ru](mailto:koa.15@mail.ru)

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>2</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

## Резюме

**Введение.** Интенсивное развитие добывающей промышленности привело к стремительному росту численности населения, масштабным миграционным процессам в города, строительству многочисленных индустриальных объектов, что сопровождается изменением экологических, социально-экономических и культурных устоев местного коренного населения (ханты и манси). Это, в свою очередь, вызвало нарушение привычного ритма жизни, существующего здесь веками.

**Цель.** Изучить массо-ростовые показатели, состояние биоценоза влагалища и желудочно-кишечного тракта у беременных женщин, проживающих в селе и в городе в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, и возможность коррекции нарушений метронидазолом и миконазолом.

**Материалы и методы.** Проведен проспективный анализ жалоб, анамнестических, антропометрических, а также оценка состояния биоценоза влагалища и кишечника у пациенток, отобранных методом сплошной выборки. Обследованы женщины из числа коренных малочисленных народностей Севера – ханты и манси. В группе сравнения были женщины из числа пришлого населения (русские), проживающие в Ханты-Мансийске.

**Результаты исследования.** Было выявлено, что наибольшее количество нарушений биоценоза влагалища и кишечника было у беременных женщин, проживающих в городе, как из числа КМНС, так и у пришлого населения. У половины беременных женщин был выявлен нормоценоз. У каждой второй были выявлены воспалительные изменения – неспецифический вагинит встречался у 9,1%, вульвовагинальный кандидоз – у 13,6% и смешанная патогенная флора (бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз) – у 31,8% женщин. Контроль состояния биоценоза влагалища был проведен через 4–5 нед., и по окончании послеродового периода (40–44-е сут.) был определен нормобиоценоз. Рецидивов как до родов, так и после в течение 42 дней у данного контингента не наблюдалось.

**Выводы.** Применение метронидазола и миконазола интравагинально является эффективным средством лечения бактериального вагиноза в сочетании с вульвовагинальным кандидозом с быстрым купированием симптомов и отсутствием побочных эффектов.

**Ключевые слова:** беременность, микробиота влагалища и кишечника, метронидазол, миконазол, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз

**Для цитирования:** Соловьева А.В., Чегус Л.А., Соловьев В.Г., Ермоленко К.С., Кузнецова О.А. Состояние биоценоза влагалища у беременных женщин, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. *Медицинский совет.* 2022;16(5):61–68. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-61-68>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Status of biocenosis of vagina in pregnant women living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug–Yugra

**Alina V. Solovyeva**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, [av\\_soloveva@mail.ru](mailto:av_soloveva@mail.ru)

**Larisa A. Chegus**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>, [lcheus@mail.ru](mailto:lcheus@mail.ru)

**Vladimir G. Solovjev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4870-2282>, [vg.solovyev@hmgma.ru](mailto:vg.solovyev@hmgma.ru)

**Kristina S. Yermolenko**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4408-1378>, [z.kristinast@yandex.ru](mailto:z.kristinast@yandex.ru)

**Olga A. Kuznetsova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7093-877X>, [koa.15@mail.ru](mailto:koa.15@mail.ru)

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, 628011, Russia

**Abstract**

**Introduction.** The intensive development of the mining industry led to a rapid growth in the population, large-scale migration processes to cities, the construction of numerous industrial facilities, which was accompanied by changes in the ecological, socio-economic and cultural foundations of the local indigenous population (Khanty and Mansi) caused by the disruption of the usual rhythm of life that exists here. over the centuries

**Aim.** The study of mass and growth parameters, the state of the biocenosis of the vagina and gastrointestinal tract in pregnant women living in the village and in the city in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug–Yugra and correction of violations with metronidazole and miconazole.

**Materials and methods.** A prospective analysis of complaints, anamnestic, anthropometric, as well as an assessment of the state of the biocenosis of the vagina and intestines in patients selected by the method of continuous sampling was carried out. We examined women from among the indigenous small-numbered peoples of the north (indigenous peoples of the North) – the Khanty and Mansi, living in the urban-type settlement. Berezovo, in camps and in the city of Khanty-Mansiysk. The comparison group included women from the migrant population (Russians) living in the city of Khanty-Mansiysk.

**Results.** It was found that the greatest number of violations of the biocenosis of the vagina and intestines was in pregnant women living in the city, both from the indigenous minorities and the migrant population. Half of pregnant women, 50% of women, had normocenosis. Every second had inflammatory changes – nonspecific vaginitis occurred in 9.1%, vulvovaginal candidiasis in 13.6% and mixed pathogenic flora (bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis) were in 31.8% of women. Monitoring of the state of the vaginal biocenosis was carried out after 4–5 weeks and at the end of the postpartum period (40–44 days), normobiocenosis was determined. Relapses both before and after childbirth within 42 days were not observed in this contingent.

**Conclusion.** The use of metronidazole and miconazole intravaginally is an effective treatment for bacterial vaginosis in combination with vulvovaginal candidiasis with rapid relief of symptoms and no side effects.

**Keywords:** pregnancy, vaginal and gut microbiota, metronidazole, miconazole, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis

**For citation:** Solovyeva A.V., Chegus L., Solovov V.G., Yermolenko K.S., Kuznetsova O.A. Status of biocenosis of vagina in pregnant women living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug–Yugra. *Meditinskii Sovet.* 2022;16(5):61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-61-68>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Ханты-Мансийский автономный округ – Югра занимает значительную часть Западно-Сибирского территориального комплекса, где сосредоточены нефтяные, газовые, лесопромышленные, лесные и другие ресурсы страны. Интенсивное развитие добывающей промышленности привело к стремительному росту численности населения, масштабным миграционным процессам в города, строительству многочисленных индустриальных объектов, что сопровождалось изменением экологических, социально-экономических и культурных устоев местного коренного населения (ханты и манси), вызванным нарушением привычного ритма жизни, существующего здесь веками [1].

У коренных малочисленных народностей Севера (КМНС) – ханты и манси до активной урбанизации существовали способы сохранения здоровья и лечения человека. Самым здоровым считался тот, кто питается медвежьим мясом и жиром. Они пили свежую кровь животных, которая содержит хорошо усвояемые организмом белки, соли и гормональные вещества, которые оказывают активизирующее действие на все жизненно важные процессы организма. Коренные народы Севера знали секреты лечения травами, при каких болезнях пить тот или иной отвар, в какое время необходимо собирать нужные растения. Беременным нельзя было употреблять в пищу рыбную икру, масло, жир, т. к. это влияло на тонус матки [2].

Проблема взаимодействия природы и человека, а также воздействия человеческого общества на окружаю-

щую среду стала очень острой и приняла огромные масштабы [2]. Прежде всего это неизменно отражается на состоянии микробиома человека. Человеческое тело является хозяином сообщества микроорганизмов, включая вирусы, бактерии и грибы. Бактериальный компонент этого сообщества, микробиота, как известно, влияет на здоровье, учитывая его симбиотические отношения с человеком-хозяином [3]. На микробиоту человека влияет этническое происхождение, образ жизни, сложившийся исторически, пищевые привычки, заложенные на генетическом уровне, использование антибиотиков, частота физических упражнений и индекс массы тела. Каждый отдельный индивид имеет свою особенную и отличающуюся от других людей микробиоту [4, 5]. Миграция жителей села в город нередко связана с изменением продуктов питания, увеличением частоты ожирения и изменением нормальной микробиоты кишечника, высокой частотой дисбиотических нарушений влагалища [6].

На протяжении репродуктивного возраста микробиота, преимущественно представленная *Lactobacillus spp.*, поддерживает стабильное здоровое влагалищное равновесие и предотвращает инфекционные заболевания в репродуктивном тракте. Устойчивый баланс микробиома во время беременности способствует сложному процессу нормального течения беременности до доношенного гестационного возраста. Вагинальный микробиом претерпевает значительные изменения во время беременности. Это проявляется повышенной стабильностью, снижением общего разнообразия бактерий и преобладанием и приростом различных видов лактобацилл [7].

Сложные изменения в иммунной системе матери во время беременности защищают плод и мать от инфекции, способствуя развитию иммунитета плода и предотвращая отторжение плода матерью. Микробиом половых путей модулирует это иммунное поведение: повышается толерантность к различным микроорганизмам. Это опосредуется увеличением уровня противовоспалительных цитокинов, инициацией толерантности к эндотоксинам и подавлением аутофагии, что приводит к пониженной модуляции иммунного ответа [7]. Любое изменение микробиоты влагалища может привести к увеличению провоспалительных цитокинов с индукцией воспалительного каскада и преждевременным родам, преждевременному излитию околоплодных вод, рождению маловесных детей.

Учитывая, что нами в предыдущем исследовании было выявлено увеличение частоты осложнений беременности и неблагоприятных исходов (преждевременных родов и рождения маловесных детей) у КМНС, мигрировавших в город [8], целью исследования стало изучение массовых показателей, состояния биоценоза влагалища и желудочно-кишечного тракта у жительниц села и Ханты-Мансийска и возможность коррекции нарушений биоценоза влагалища метронидазолом и миконазолом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ течения беременности, антропометрических (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии) данных, а также произведена оценка состояния микробиоценоза влагалища и микробиоты кишечника у 71 беременной женщины со сроком гестации 30–34 нед., отобранных методом сплошной выборки.

В первую группу вошли 19 женщин, проживающих в сельской местности (п.г.т. Березово ХМАО – Югры), из числа коренных малочисленных народностей Севера ханты и манси. Во вторую группу вошли 22 женщины ханты и манси, мигрировавшие (1-е и 2-е поколение) и проживающие в Ханты-Мансийске. Третью группу составили 30 женщин славянской национальности, проживающих в Ханты-Мансийске.

Измерение роста проводилось с помощью ростомера, массы тела – с использованием весов, ИМТ рассчитывали по формуле: массу тела в килограммах делили на рост в метрах, возведенный в квадрат. Оценка микробиоты влагалища у беременных женщин включала микроскопию окрашенных по Граму мазков и исследование методом ПЦР в режиме реального времени («Фемофлор»). Для оценки состояния биоценоза влагалища использовали классификацию Е.Ф. Кира [9].

С целью оценки микробиоты кишечника проводилось исследование методом ПЦР в режиме реального времени («Колонофлор»).

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ SPSS, Statistica 8.0, а также в пакете анализа Microsoft Excel. Использовались программы дескриптивной статистики, сравнение показателей трех групп по  $\chi^2$ -квдрату Пирсона. Критерии считались значимыми при

$p < 0,05$ . Для анализа количественных данных использовалось описание в виде Ме (Q1–Q3), однофакторный дисперсионный анализ множественных сравнений с поправкой по Бонферрони ( $p = 0,05/n$ , где  $n$  – число сравнений). Число пар сравнения рассчитывается по формуле  $m = n(n-1)/2$ , где  $n$  – количество групп ( $m = 3(3-1)/2$ ,  $m = 3$ ). Критерии считались значимыми при  $p = 0,016$  ( $p = 0,05/3$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст беременных женщин в группе КМНС, проживающих в селе (группа 1), составлял 33,4 (24,12–38,21) года, в группе КМНС, проживающих в городе (группа 2), – 27,6 (22,54–32,41), у городских женщин (группа 3) – 34,1 (25,23–39,13) года.

Анализ антропометрических данных показал, что рост у обследуемых женщин составлял 152,3 (154,24–155,13) см в группе КМНС, проживающих в селе, 160,1 (158,29–162,13) см – в группе КМНС, проживающих в городе, и 163,5 (165,12–167,36) см у городских женщин ( $p < 0,001$ ).

Исходная масса тела до беременности у КМНС, проживающих в селе, была статистически значимо меньше – 56,6 (53,33–61,13) кг в сравнении с группой КМНС, проживающих в городе, – 68,7 (60,11–73,23) кг и городского населения – 68,4 (64,23–75,13) кг ( $1-3 < 0,001$ ). Распределение показателей массы тела в исследуемых группах приведено в *табл. 1*.

При расчете ИМТ до беременности по G. Vreу было выявлено, что данный индекс был статистически значимо ниже у КМНС, проживающих в селе, – 21,8 (20,12–23,16) в сравнении с группой КМНС, проживающих в городе, – 25,4 (23,24–25,87) и у русских женщин – 27,1 (24,15–28,42). Следует отметить, что с избыточной массой тела значимо чаще встречалась женщины из группы КМНС, проживающие в городе, 59,1% (13), однако статистически значимо ожирением страдали женщины из числа городского русского населения – у 26,7% (8) ( $\chi^2 = 10,68$ , d.f 2,  $p = 0,00$ ).

При анализе микроскопии мазков влагалищного содержимого оценивалось количество лейкоцитов, эпителия, характер микрофлоры и наличие или отсутствие ключевых клеток (*табл. 2*). Лейкоцитоз статистически значимо чаще встречался в группе КМНС, проживающих в городе, и у русского населения в сравнении с группой КМНС, проживающих в селе. Так, у беременных женщин

- **Таблица 1.** Сравнительная характеристика исходной массы тела до беременности у женщин обследуемых групп, % (n)
- **Table 1.** Comparative characteristics of the baseline body weight before pregnancy in women of the study groups, % (n)

| Показатель            | Группа 1<br>n = 19 | Группа 2<br>n = 22 | Группа 3<br>n = 30 | $\chi^2$ | d.f | p     |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------|-----|-------|
| Дефицит массы тела    | 15,8% (3)          | 4,5% (1)           | 0% (0)             | 5,52     | 2   | =0,06 |
| Избыточная масса тела | 10,5% (2)          | 59,1% (13)         | 46,7% (14)         | 10,68    | 2   | =0,00 |
| Ожирение              | 5,3% (1)           | 9,1% (2)           | 26,7% (8)          | 5,06     | 2   | =0,08 |

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика микроскопии мазков у обследуемых женщин

● **Table 2.** Comparative characteristics of smear microscopy in the study women

| Показатель                                 | Группа 1<br>n = 19 | Группа 2<br>n = 22 | Группа 3<br>n = 30 | $\chi^2$ | d.f | p     |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|----------|-----|-------|
| <b>Лейкоциты, в поле зрения</b>            |                    |                    |                    |          |     |       |
| до 10                                      | 57,9% (11)         | 40,9% (9)          | 36,7% (11)         | 2,22     | 2   | =0,32 |
| 10–15                                      | 5,3% (1)           | 13,6% (3)          | 13,3% (4)          | 0,93     | 2   | =0,62 |
| 20–40                                      | 10,5% (2)          | 27,3% (6)          | 36,7% (11)         | 6,68     | 2   | =0,04 |
| большое количество                         | 10,5% (2)          | 18,2% (4)          | 13,3% (4)          | 0,51     | 2   | =0,77 |
| <b>Эпителиальные клетки, в поле зрения</b> |                    |                    |                    |          |     |       |
| до 10                                      | 89,5% (17)         | 40,9% (9)          | 73,3% (22)         | 11,75    | 2   | <0,01 |
| более 10                                   | 10,5% (2)          | 59,1% (13)         | 26,7% (8)          | 11,75    | 2   | <0,01 |
| <b>Флора</b>                               |                    |                    |                    |          |     |       |
| палочки                                    | 52,6% (10)         | 22,7% (5)          | 13,3% (4)          | 9,43     | 2   | <0,01 |
| смешанная                                  | 31,6% (6)          | 54,5% (12)         | 36,7% (11)         | 2,60     | 2   | =0,27 |
| кокки                                      | 15,8% (3)          | 22,7% (5)          | 50% (15)           | 7,57     | 2   | =0,02 |

в группе КМНС, проживающих в селе, – у 26,3% (5), в группе КМНС, проживающих в городе, – у 59,1% (13) и у русских женщин, проживающих в городе, – у 63,3% (19) ( $\chi^2 = 7,01$ , d.f. 2, p = 0,03). Количество эпителиальных клеток в группе КМНС, проживающих в селах, варьировало – 8,9 (5,3–11,1), в группе КМНС, проживающих в городе, – 9,4 (6,1–13,6) и у городских русских – 9,4 (5,8–15,2). Следует отметить, что смешанная микрофлора превалировала в группе КМНС, проживающих в городе, – у 54,5% (12) в сравнении с КМНС, проживающими в селе, – у 31,6% (6) и у русских, проживающих в городе, – у 36,7% (11). Кокковая микрофлора в мазках вагинального отделяемого статистически значимо чаще встречалась в группе русских городских у 50% (15) в отличие от беременных женщин из числа КМНС, проживающих в селе, – у 15,8% (3) и КМНС, мигрировавших в город, у 22,7% (5) ( $\chi^2 = 7,57$ , d.f. 2, p = 0,02).

Определение количества микроорганизмов с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени выявило выраженное преобладание дрожжеподобных грибов рода *Candida* (табл. 3).

У беременных женщин из группы КМНС, проживающих на селе, была скудная микробиота во влагалищном содержимом, которая была представлена такими микроорганиз-

● **Таблица 3.** Частота встречаемости микроорганизмов в нижних отделах генитального тракта у беременных женщин обследуемых групп по результатам полимеразной цепной реакции

● **Table 3.** Frequency of microorganisms in the lower genital tract of pregnant women in the study groups according to the PCR test report

| Виды микроорганизмов                           | Степень обсемененности | Группа 1<br>n = 19 | Группа 2<br>n = 22 | Группа 3<br>n = 30 | $\chi^2$ | d.f | p      |
|--|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------|-----|--------|
| <b>Нормофлора</b>                              |                        |                    |                    |                    |          |     |        |
| <i>Lactobacillus spp.</i>                      | <10 <sup>7</sup>       | 26,3% (5)          | 54,5% (12)         | 63,3% (19)         | 6,56     | 2   | =0,03  |
| <b>Факультативно-анаэробные микроорганизмы</b> |                        |                    |                    |                    |          |     |        |
| <i>Enterobacteriaceae</i>                      | >10 <sup>5</sup>       | 10,5% (2)          | 4,5% (1)           | 3,3% (1)           | 1,20     | 2   | =0,54  |
| <i>Streptococcus spp.</i>                      | >10 <sup>5</sup>       | 0% (0)             | 13,6% (3)          | 3,3% (1)           | 4,08     | 2   | =0,13  |
| <b>Облигатно-анаэробные микроорганизмы</b>     |                        |                    |                    |                    |          |     |        |
| <i>Gardnerella vag.</i>                        | >10 <sup>5</sup>       | 0% (0)             | 13,6% (3)          | 3,3% (1)           | 4,08     | 2   | =0,13  |
| <i>Mobiluncus spp.</i>                         | >10 <sup>2</sup>       | 10,5% (2)          | 22,7% (5)          | 33% (10)           | 3,34     | 2   | =0,18  |
| <i>Fusobacterium spp.</i>                      | >10 <sup>3</sup>       | 0% (0)             | 0% (0)             | 10% (3)            | 4,28     | 2   | =0,11  |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i>                 | >10 <sup>4</sup>       | 0% (0)             | 0% (0)             | 3,3% (1)           | 1,38     | 2   | =0,50  |
| <i>Atopobiumvaginae</i>                        | >10 <sup>3</sup>       | 15,8% (3)          | 27,3% (6)          | 23,3% (7)          | 0,78     | 2   | =0,67  |
| <b>Дрожжеподобные грибы</b>                    |                        |                    |                    |                    |          |     |        |
| <i>Candida spp.</i>                            | >10 <sup>4</sup>       | 10,5% (2)          | 50% (11)           | 60% (18)           | 18,84    | 2   | <0,001 |
| <b>Микоплазмы</b>                              |                        |                    |                    |                    |          |     |        |
| <i>U. urealiticum</i>                          | >10 <sup>4</sup>       | 0% (0)             | 4,5% (1)           | 6,7% (2)           | 1,28     | 2   | =0,52  |
| <b>Патогенные микроорганизмы</b>               |                        |                    |                    |                    |          |     |        |
| <i>Mycoplasma</i>                              | >10 <sup>3</sup>       | 0% (0)             | 0% (0)             | 10% (3)            | 4,28     | 2   | =0,11  |

● **Таблица 4.** Частота встречаемости микроорганизмов в толстом кишечнике у беременных женщин обследуемых групп по результатам полимеразной цепной реакции

● **Table 4.** Frequency of microorganisms in the large intestine of pregnant women in the study groups according to the PCR test report

| Виды микроорганизмов                 | Степень обсемененности | Группа 1<br>n = 19 | Группа 2<br>n = 22 | Группа 3<br>n = 30 | $\chi^2$ | d.f. | p      |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------|------|--------|
| <b>Нормофлора</b>                    |                        |                    |                    |                    |          |      |        |
| <i>Bifidobacterium spp.</i>          | <10 <sup>9</sup>       | 5,3% (1)           | 50% (11)           | 23,8% (7)          | 10,72    | 2    | =0,00  |
| <i>Lactobacillus spp.</i>            | <10 <sup>7</sup>       | 15,8% (3)          | 31,8% (7)          | 26,7% (8)          | 1,43     | 2    | =0,48  |
| <i>Bacteroides spp.</i>              | <10 <sup>9</sup>       | 42,1% (8)          | 9,1% (2)           | 20% (6)            | 6,55     | 2    | =0,04  |
| <b>Условно-патогенная микрофлора</b> |                        |                    |                    |                    |          |      |        |
| <i>Enterococcus spp.</i>             | >10 <sup>8</sup>       | 26,3% (5)          | 4,5% (1)           | 13,3% (4)          | 4,01     | 2    | =0,13  |
| <i>Citrobacter spp.</i>              | >10 <sup>4</sup>       | 0% (0)             | 3,6% (3)           | 20% (6)            | 2,09     | 2    | =0,35  |
| <i>Akkermansiamuciniphila</i>        | >10 <sup>11</sup>      | 47,4% (9)          | 0% (0)             | 16,7% (5)          | 14,75    | 2    | <0,001 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>            | >10 <sup>3</sup>       | 0% (0)             | 9,1% (2)           | 0% (0)             | 4,58     | 2    | =0,10  |
| <i>Fusobacteriumnucleatum</i>        | >10 <sup>2</sup>       | 0% (0)             | 18,2% (4)          | 6,7% (2)           | 4,57     | 2    | =0,10  |
| <b>Дрожжеподобные грибы</b>          |                        |                    |                    |                    |          |      |        |
| <i>Candida spp.</i>                  | >10 <sup>4</sup>       | 0% (0)             | 40,9% (9)          | 40% (12)           | 10,90    | 2    | =0,00  |

мами, как *Lactobacillus spp.* – 73,7% (14), *Mobiluncus spp.* – 10,5% (2), *Atopobium vaginae* – 15,8% (3), *Candida spp.* – 10,5 (2), в сравнении с группой КМНС, мигрирующих в город: *Lactobacillus spp.* – 45,5% (10), *Eubacterium spp.* – у 4,5% (1), *Streptococcus spp.* – 13,6% (3), *Gardnerella vaginalis* – 13,6% (3), *Mobiluncus spp.* – 22,7% (5), *Atopobium vaginae* – 27,3% (6), *Candida spp.* – 50 (11), *U. urealiticum* – 4,5% (1) – и городскими русскими женщинами: *Lactobacillus spp.* – 36,7% (11), *Eubacterium spp.* – у 3,3% (1), *Streptococcus spp.* – 3,3% (1), *Gardnerella vaginalis* – 3,3% (1), *Mobiluncus spp.* – 33,3% (10), *Fusobacterium spp.* – 10% (3), *Peptostreptococcus spp.* – 3,3% (1), *Atopobium vaginae* – 23,3% (7), *Candida spp.* – 60 (18), *U. urealiticum* – 6,7% (2), *Mycoplasma gen.* – 10% (3), у которых микробиота влагалищного содержимого была более разнообразна.

Следует отметить, что рост *Candida spp.* превалировал в группе КМНС, проживающих в городе, и у беременных из числа городских русских ( $\chi^2 = 18,84$ , d.f.2,  $p < 0,001$ ). По результатам ПЦР влагалищного содержимого такие микроорганизмы, как *Fusobacterium spp.*, *Mycoplasma gen.*, *Peptostreptococcus spp.*, определялись только в группе пришедшего населения. *Lactobacillus spp.* статистически значимо было больше в группе КМНС, проживающих в селе ( $\chi^2 = 6,56$ , d.f.2,  $p = 0,03$ ).

При анализе результатов исследования кишечной микробиоты методом ПЦР в реальном времени было выявлено статистически значимое снижение *Bifidobacterium spp.* < 10<sup>9</sup> у КМНС, проживающих в городе, – 50% (11) и у русских городских женщин – 23,8% (7) в сравнении с группой беременных женщин, проживающих в селе, – у 5,3% (1) ( $\chi^2 = 10,72$ , d.f. 2,  $p = 0,00$ ), а также активный рост условно-патогенной микрофлоры *Akkermansiamuciniphila* ( $\chi^2 = 14,75$ , d.f. 2,  $p < 0,001$ ).

Выявлено значимое снижение *Bacteroides spp.* в группе малочисленных народов, проживающих в селе, – у 42,1% (8) в сравнении с другими обследуемыми группами: у КМНС в городе – 9,1% (2); русские городские – 20% (6%) ( $\chi^2 = 6,55$ , d.f. 2,  $p = 0,04$ ).

В группе КМНС в городе у 40,9% (9) и городских русских у 40% (12) одинаково часто встречался рост *Candida spp.* > 10<sup>4</sup> ( $\chi^2 = 10,90$ , d.f. 2,  $p = 0,00$ ). Данные о составе флоры приведены в табл. 4.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) статистически значимо чаще встречался у городских русских женщин – 23,3% (7) и когорты КМНС, проживающих в городе, – у 13,6% (3) в сравнении с жительницами села, у которых ВВК выявлен не был ( $\chi^2 = 10,90$ , d.f. 2,  $p = 0,00$ ).

Сочетание ВВК с бактериальным вагинозом (БВ) и неспецифическим вагинитом (НВ) одинаково часто встречалось во всех исследуемых группах, и показатели не были статистически значимы (табл. 5).

● **Таблица 5.** Нарушения биоценоза влагалища у обследованных женщин

● **Table 5.** Disturbances of vaginal biocenosis in the examined women

| Показатель                                | Группа 1<br>n = 19 | Группа 2<br>n = 22 | Группа 3<br>n = 30 | $\chi^2$ | d.f. | p     |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|----------|------|-------|
| Вульвовагинальный кандидоз                | 0% (0)             | 13,6% (3)          | 23,3% (7)          | 6,23     | 2    | =0,04 |
| Вульвовагинальный кандидоз + бак. вагиноз | 10,5% (2)          | 31,8% (7)          | 26,7% (8)          | 5,99     | 2    | =0,25 |
| Неспецифический вагинит                   | 15,8% (3)          | 9,1% (2)           | 3,3% (1)           | 2,35     | 2    | =0,30 |
| Бак. вагиноз                              | 0% (0)             | 4,5% (1)           | 10% (3)            | 5,99     | 2    | =0,32 |

Беременные женщины всех исследуемых групп с выявленными нарушениями микробиоты кишечника были проконсультированы у гастроэнтеролога с рекомендациями по дообследованию и коррекции биоценоза кишечника после родоразрешения. У 15 пациенток, проживающих в городе с бактериальным вагинозом и вульвовагинальным кандидозом, в III триместре беременности был назначен препарат Нео-Пенотран Форте или Нео-Пенотран Форте Л. Выбор препарата был основан на рекомендациях Европейской ассоциации IUSTI 2018 г. и CDC<sup>1</sup> [10].

Большинство пациенток предъявляли жалобы на незначительные выделения из половых путей: у 8 (53,3%), 6 (40%) были умеренно выраженные выделения с неприятным запахом и у 1 (6,7%) были жалобы на неприятный запах. При осмотре в зеркалах у 10 беременных (66,7%) отсутствовали выраженные признаки воспаления. При признаках выраженного воспаления во влагалище: отеке, гиперемии – пяти (33,3%) женщинам был назначен Нео-Пенотран Форте Л, в составе которого лидокаин. К 3-м сут. лечения у всех 15 беременных были купированы признаки нарушений биоценоза влагалища: исчез неприятный запах, уменьшилось количество выделений и исчезли боль зуд и жжение. Побочные эффекты применения препаратов Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л зарегистрированы не были. На втором этапе с целью восстановления доминирования лактобактерий во влагалище и профилактики рецидивов были назначены препараты, закисляющие среду влагалища, или свечи с лактобактериями. Контроль состояния биоценоза влагалища был проведен через 4–5 нед. и по окончании послеродового периода (40–44-е сут.): у всех пациенток жалобы отсутствовали, по данным ПЦР в реальном времени был определен нормобиоценоз и доминирование лактобактерий. Рецидивов как до родов, так и после в течение 42 дней у данного контингента не наблюдалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено, что микробиота как влагалища, так и толстого кишечника менее разнообразна у беременных женщин из числа КМНС, проживающих в селе, и представлена в основном нормальной микрофлорой. Анализ микробиоты влагалищного отделяемого показал, что у большинства беременных женщин был нормобиоценоз – у 73,7%, вульвовагинальный кандидоз совместно с бактериальным вагинозом – у 10,5%, неспецифический вагинит – у 15,8% пациенток.

В микробиоте кишечника не было выявлено существенных сдвигов в соотношении *Bacteroides fragilis* group и *Faecalibacterium prausnitzii*. Отмечалось альфа-разнообразие в групповых видах кишечного содержимого *Bifidobacterium spp.* – у 94,7%, *Enterococcus spp.* – у 26,3%, *Akkermansia muciniphila* – у 47,4%.

У большинства беременных женщин из числа КМНС, проживающих в городе, наблюдалась избыточная масса тела – у 59,1%, ожирение было выявлено у 9,1% и дефицит массы тела – лишь у 4,5%. Анализ состояния микробиоты влагалища показал, что у половины беременных женщин был выявлен нормобиоценоз. У каждой второй были выявлены воспалительные изменения: неспецифический вагинит встречался у 9,1%, вульвовагинальный кандидоз – у 13,6% и смешанная патогенная флора (бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз) – у 31,8% женщин.

У 50% беременных женщин в группе КМНС, проживающих в городе, были выявлены дисбиотические нарушения в кишечнике: за счет снижения *Lactobacillus* – у 31,8%, *Bifidobacterium* – у 50%. У 18,2% беременных было отмечено увеличение содержания дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

По данным зарубежных исследователей, ожирение также было связано с микробиологическим составом во время беременности. Уровни бактериоидов и стафилококков были выше в фекалиях беременных с избыточным весом по сравнению со здоровыми женщинами. Кроме того, у беременных с избыточным весом и ожирением инсулин и адипокины коррелируют с изменениями численности бактерий, подтверждая связь между микробиотой и уровнем метаболических гормонов и цитокинов во время беременности. Ряд исследователей показали взаимосвязь между прегестационным ИМТ и повышением риска акушерских осложнений через клеточные и молекулярные процессы, которые изучены недостаточно [11–13].

У беременных женщин из числа русского населения, проживающих в городе, у каждой второй при постановке на учет была выявлена избыточная масса тела – 46,7%, у каждой четвертой было выявлено ожирение – 26,7%. При оценке микробиоты влагалища нормобиоценоз был выявлен у 40% женщин. У 3,3% встречался неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз – 10% и у 23,3% – вульвовагинальный кандидоз, сочетание бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза было у 26,7% беременных. Анализ микробиоты кишечника показал дисбиотические нарушения, которые возникали на фоне снижения количества *Lactobacillus* у 26,7%, *Bifidobacterium* – у 23,8%, *Bacteroides* – у 20%, а также увеличение содержания дрожжеподобных грибов *Candida* у 40% беременных.

Урбанизация имеет значительное влияние на здоровье человека, в т. ч. и репродуктивное. Массовое переселение людей в 70–80-е гг. из сельской местности в города привело к значительному ухудшению здоровья и приросту соматических, инфекционных (рост ИППП) и других болезней цивилизации (ожирение, артериальная гипертензия, заболевания щитовидной железы и др.), а также увеличению гинекологических заболеваний и неблагоприятным перинатальным исходам [8, 13].

Бактериальный вагиноз является самым распространенным нарушением биоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста и встречается с частотой 8–23% у женщин во всем мире [14]. *G. vaginalis* отводит-

<sup>1</sup> CDC Recommendations and Reports/Morbidity and Mortality weekly Report. 2021;70(4). Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/index2021.html>.

ся ключевая роль в развитии БВ [14]. Полагают, что возникновение БВ и рецидивы зависят от формирования мультивидовой биопленки, в которой *G. vaginalis* доминирует среди других БВ-ассоциированных патогенов [15, 16]. У беременных рост условно патогенной флоры является фактором риска преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод и рождения маловесных детей [17]. Назначение интравагинально свечей Нео-Пенотран Форте или Нео-Пенотран Форте Л, содержащих метронидазол (750 мг) и миконазол (200 мг), в течение 7 дней по одной свече на ночь продемонстрировало эффективность терапии. Быстрое купирование симптомов уже на 3-и сут. подтверждено и другими исследователями, к тому же отсутствовали побочные эффекты и рецидивы до и в послеродовом периоде до 42 дней [18]. Наши данные согласуются с данными метаанализа, свидетельствующего

о значительном увеличении шансов клинического выздоровления, микробиологической эффективности терапии БВ, кандидоза [19].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, беременные женщины, проживающие в городе из числа КМНС, и городские русские беременные чаще имели ожирение и избыточную массу тела, а также наибольшее количество нарушений в состоянии биоценоза влагалища и толстого кишечника. С целью терапии нарушений биоценоза влагалища могут быть рекомендованы интравагинальные свечи Нео-Пенотран Форте или Нео-Пенотран Форте Л.

Поступила / Received 14.01.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2022  
Принята в печать / Accepted 18.02.2022



## Список литературы / References

- Харамзин Т.Г., Хайруллина Н.Г. *Экологическое здоровье обских угров*. Ханты-Мансийск: ИИЦ ЮГУ; 2010. С. 4–5. Режим доступа: [https://ouipiir.ru/sites/default/files/haramzin\\_t\\_g\\_hayrullina\\_n\\_g\\_ekologicheskoe\\_zdorove\\_obskih\\_ugrov.pdf](https://ouipiir.ru/sites/default/files/haramzin_t_g_hayrullina_n_g_ekologicheskoe_zdorove_obskih_ugrov.pdf).  
Kharamzin T.G., Khairullina N.G. *Ecological health of the Ob Ugrians*. Khanty-Mansiysk: IIC YSU; 2010, pp. 4–5. (In Russ.) Available at: [https://ouipiir.ru/sites/default/files/haramzin\\_t\\_g\\_hayrullina\\_n\\_g\\_ekologicheskoe\\_zdorove\\_obskih\\_ugrov.pdf](https://ouipiir.ru/sites/default/files/haramzin_t_g_hayrullina_n_g_ekologicheskoe_zdorove_obskih_ugrov.pdf).
- Красавина К.В., Макарова Т.Н. Формирование экологических привычек как основы мировоззрения подрастающего поколения. *Труды Братского государственного университета. Серия: гуманитарные и социальные науки*. 2020;1:34–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43138394>.  
Krasavina K.V., Makarova T.N. Formation of ecological habits as the basis of the outlook of the younger generation. *Proceedings of the Bratsk State University. Series: Humanities and Social Sciences*. 2020;1:34–36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43138394>.
- Di Simone N., Santamaria Ortiz A., Specchia M., Tersigni C., Villa P., Gasbarrini A., Scambia G., D'Ippolito S. Recent data on the maternal microbiota: impact on pregnancy outcomes. *Front Immunol*. 2020;(11):528202. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.528202>.
- Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Migliano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.
- Hyman R.W., Fukushima M., Jiang H., Fung E., Rand L., Johnson B. et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci*. 2014;21(1):32–40. <https://doi.org/10.1177/1933719113488838>.
- Соловьева А.В., Чегус Л.А. Особенности микробиоты влагалища и кишечника у женщин из числа малочисленных народов Севера в условиях урбанизированного Севера. *Акушерство и гинекология*. 2020;(11):174–183. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.174-182>.  
Solovyeva A.V., Chegus L.A. The specific features of vaginal and intestinal microbiota in women of north indigenous small-numbered people under the conditions of the urbanized north. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(11):174–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.174-182>.
- Aagaard K., Riehle K., Ma J., Segata N., Mistretta T.A., Coarfa C. et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS ONE*. 2012;7:e36466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036466>.
- Чегус Л.А., Соловьева А.В. Урбанизация как фактор нарушения репродуктивного здоровья (на примере коренных малочисленных народностей ханты и манси). *Врач*. 2020;31(3):51–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-11>.  
Chegus L.A., Solovieva A.V. Urbanization as a factor in reproductive health disorders (on the example of the indigenous minorities of the Khanty and Mansi). *Vrach*. 2020;31(3):51–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-11>.
- Кира Е.Ф. *Бактериальный вагиноз*. М.: МИА; 2012. 470 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01005504015>.  
Kira E.F. *Bacterial vaginosis*. Moscow: MIA; 2012. 470 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01005504015>.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. European IUSTI/WHO guideline on the management of vaginal discharge. *Reproductive Endocrinology*. 2019;(48):34–41. Available at: <http://reproduct-endo.com/article/view/179784>.
- Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C., Spor A., Laitinen K., Bäckhed H.K. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470–480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>.
- Mesa M.D., Loureiro B., Iglesia I., Fernandez Gonzalez S., Llubra Olivé E., García Algar O. et al. The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020;12(1):133. <https://doi.org/10.3390/nu12010133>.
- Лазарева Н.В., Линева О.И. Взаимозависимые патогенетические риски влияния экотехнологических факторов на соматическое и репродуктивное здоровье человека. *Медицинский альманах*. 2017;6(51):63–68. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30548049>.  
Lazareva N.V., Lineva O.I. Interdependent pathogenetic risks of the influence of ecotechnological factors on human somatic and reproductive health. *Medical Almanac*. 2017;6(51):63–68. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30548049>.
- Крысанова А.А. Gardnerella Vaginalis: генотипическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(1):59–68. <https://doi.org/10.17816/JOWD68159-68>.  
Krysanova A.A. Gardnerella Vaginalis: genotypic and phenotypic diversity, virulence factors and role in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):59–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD68159-68>.
- Muzny C.A., Schwabke J.R. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):601–606. <https://doi.org/10.1093/cid/civ353>.
- Hardy L., Cerca N., Jaspers V., Vaneechoutte M., Crucitti T. Bacterial biofilms in the vagina. *Res Microbiol*. 2017;168(9–10):865–874. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.001>.
- Kosti I., Lyalina S., Pollard K.S., Butte A.J., Sirota M. Meta-Analysis of Vaginal Microbiome Data Provides New Insights Into Preterm Birth. *Front Microbiol*. 2020;(11):476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00476>.
- Cagayan M.S., Bravo S.R., Fallarme A.F., Sison O., Gabaldon M.S. Randomized, single-blinded comparison of efficacy, safety and tolerability of metronidazole 750 mg – miconazole 200 mg vaginal suppository vs. metronidazole 500 mg – nystatin 100,000 IU vaginal suppository in the treatment of bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis, and mixed vaginal infections. *Philippine Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;39(3):14–21.
- Громова О.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/миконазол. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(1):90–102. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-1-90-102>.  
Gromova O.A., Baranov I.I., Tapiyskaya N.I., Savicheva A.M., Prilepskaya V.N., Mezhevitchina E.A. et al. Clinical trials of preparations containing metronidazole/miconazole. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(1):90–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-1-90-102>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Соловьева А.В., Чегус Л.А., Соловьев В.Г., Ермоленко К.С., Кузнецова О.А.

Написание текста – Соловьева А.В., Чегус Л.А.

Анализ и сбор данных – Соловьева А.В., Чегус Л.А., Соловьев В.Г., Ермоленко К.С., Кузнецова О.А.

Обзор литературы – Соловьева А.В., Ермоленко К.С.

Перевод на английский язык – Соловьева А.В., Ермоленко К.С.

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Alina V. Solovyeva, Larisa A. Chegus, Vladimir G. Solovev, Kristina S. Yermolenko, Olga A. Kuznetsova

Text development – Alina V. Solovyeva, Larisa A. Chegus

Material analysis – Alina V. Solovyeva, Larisa A. Chegus, Vladimir G. Solovev, Kristina S. Yermolenko, Olga A. Kuznetsova

Literature review – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Yermolenko

Translation into English – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Yermolenko

**Информация об авторах:**

**Соловьева Алина Викторовна**, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; av\_soloveva@mail.ru

**Чегус Лариса Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; lchegus@mail.ru

**Соловьев Владимир Георгиевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской и биологической химии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; vg.solovyev@hmgma.ru

**Ермоленко Кристина Станиславовна**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; k.s.ermolenko@yandex.ru

**Кузнецова Ольга Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; koa.15@mail.ru

**Information about the authors:**

**Alina V. Solovyeva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; av\_soloveva@mail.ru

**Larisa A. Chegus**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, 628011, Russia; lchegus@mail.ru

**Vladimir G. Solovev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Medical and Biological Chemistry, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, 628011, Russia; vg.solovyev@hmgma.ru

**Kristina S. Yermolenko**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Obstetrics and Gynecology Department with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; k.s.ermolenko@yandex.ru

**Olga A. Kuznetsova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; koa.15@mail.ru

# Йодный дефицит как причина гипотиреоза у беременных: диагностика и меры профилактики

**М.С. Медведева**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7309-5974>, [margarita.ms@inbox.ru](mailto:margarita.ms@inbox.ru)

**А.С. Ляшенко**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0284-7649>, [grobovaya98@mail.ru](mailto:grobovaya98@mail.ru)

**Е.Н. Ляшенко**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-4350-5020>, [helen.lyashen@mail.ru](mailto:helen.lyashen@mail.ru)

<sup>1</sup> Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Республика Крым, Симферополь, пр-т Академика Вернадского, д. 4

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47

## Резюме

Беременность – период повышенных требований ко всем органам и системам организма матери, в том числе и к щитовидной железе (ЩЖ). Продуктивность ЩЖ в этот период увеличивается на 30–50%. Для непрерывного и достаточного синтеза гормонов ЩЖ необходимо оптимальное поступление в организм пищевого йода. Потребности в микроэлементе значительно возрастают во время беременности вследствие повышенной активности ЩЖ. Йодный дефицит легкой или умеренной степени приводит к недостаточному синтезу гормонов ЩЖ, несмотря на ее компенсаторное увеличение. Гипотиреоз у женщин является одной из причин бесплодия, а у беременных значительно повышает риск преждевременных родов. Йодная недостаточность оказывает серьезное влияние на внутриутробное развитие плода, ведь йод и тиреоидные гормоны принимают активное участие в развитии плода, формировании различных органов и развитии головного мозга. Для того чтобы предотвратить опасные последствия йодного дефицита, в Российской Федерации проводится массовая профилактика в виде применения йодированной соли. В I триместре беременности каждой женщине в качестве скрининга проводится лабораторное исследование уровня ТТГ, общего Т4 и общего Т3 для того, чтобы вовремя скорректировать гиподисфункцию ЩЖ. У беременных женщин, особенно в I триместре, потребности в йоде увеличиваются на 50%, что требует не только обязательного применения йодированной соли, но и назначения фармакологических препаратов йода с точной дозировкой. Профилактических мер может быть недостаточно, тогда применяется заместительная терапия левотироксином на протяжении всей беременности.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, беременность, тиреоидные гормоны, гипотиреоз, йодный дефицит, кретинизм

**Для цитирования:** Медведева М.С., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н. Йодный дефицит как причина гипотиреоза у беременных: диагностика и меры профилактики. *Медицинский совет.* 2022;16(5):70–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-70-77>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Iodine deficiency as a cause of hypothyroidosis in pregnant women: diagnostics and preventive measures

**Margarita S. Medvedeva**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7309-5974>, [margarita.ms@inbox.ru](mailto:margarita.ms@inbox.ru)

**Anastasiya S. Lyashenko**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0284-7649>, [grobovaya98@mail.ru](mailto:grobovaya98@mail.ru)

**Elena N. Lyashenko**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-4350-5020>, [helen.lyashen@mail.ru](mailto:helen.lyashen@mail.ru)

<sup>1</sup> Vernadsky Crimean Federal University; 4, Vernadskiy Ave., Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia

## Abstract

Pregnancy is a period of increased demands on all organs and systems of the mother's body, including the thyroid gland (TG). The productivity of the thyroid gland increases by 30–50%. For continuous and sufficient synthesis of thyroid hormones (TG) requires optimal intake of dietary iodine. The need for a microelement increases significantly during pregnancy, due to increased activity of the thyroid gland. Iodine deficiency of mild or moderate degrees leads to insufficient synthesis of thyroid hormones, despite its compensatory increase. Hypothyroidism in women is one of the causes of infertility. Hypothyroidism in pregnant women significantly increases the risk of preterm birth. Iodine deficiency has a serious impact on the intrauterine development of the fetus, because iodine and thyroid hormones (TG) are actively involved in the development of the fetus, the formation of various organs and the development of the brain. In order to prevent the dangerous consequences of iodine deficiency in the Russian Federation, mass prevention is carried out in the form of the use of iodized salt. During the 1st trimester of pregnancy, each woman undergoes a laboratory test of the level of TSH, total T4 and total T3 as a screening in order to correct the hypofunction of the thyroid gland in time. In pregnant women, especially in the first trimester, iodine requirements increase by 50%, which requires not only the mandatory use of iodized salt, but also the appointment of pharmacological preparations of iodine with an accurate dosage. Preventive measures may not be enough, then replacement therapy with levothyroxine is used throughout the pregnancy.

**Keywords:** thyroid gland, pregnancy, thyroid hormones, hypothyroidism, iodine deficiency, cretinism

## ВВЕДЕНИЕ

В организме женщины щитовидная железа (ЩЖ) находится в тесном взаимодействии с репродуктивной системой. Эстрогены стимулируют высвобождение тиреотропного гормона (ТТГ) из передней доли гипофиза, что приводит к повышению концентрации тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в кровеносном русле [1, 2]. В свою очередь, гормоны ЩЖ способны оказывать прямое влияние на репродуктивную функцию посредством тиреоидных рецепторов, расположенных на клетках гранулы, в ооцитах и в поверхностном эпителии яичников. В первичных и вторичных фолликулах также есть рецепторы к ТТГ и тиреоидным гормонам (ТГ) – альфа 1, альфа 2, бета 1 [3, 4].

Снижение функциональной активности ЩЖ, приводящее к недостаточному синтезу ТГ, может быть одной из причин гормональных нарушений в женской репродуктивной системе, ведущих к бесплодию [5].

Беременность – это период повышенных требований ко всем органам эндокринной системы, в частности к деятельности ЩЖ. Во время беременности ТГ не только стимулируют обменные процессы в организме женщины в результате активации фетоплацентарного кровообращения, но и являются ключевыми гормонами, влияющими на развитие и рост плода, на процессы нейрогенеза в головном мозге [2, 6, 7]. Под влиянием гормонов ЩЖ активно осуществляются процессы миелинизации нервных волокон, происходит постепенное формирование проводниковой системы центральной нервной системы (ЦНС) и ассоциативных связей [8]. При участии ТГ синтезируется белок нейротрансмиттер, отвечающий за синаптические изменения в нейронах [7].

В результате длительного недостатка йода развивается гипотиреоз. Во время беременности потребность в ионах йода увеличивается в несколько раз, поэтому йодный дефицит (ЙД) приводит не только к быстрому истощению запасов йода в организме и переходу заболевания в более тяжелые формы, но и к необратимым нарушениям нейропролиферации и нейродифференцировки в ЦНС плода, к функциональной и структурной недостаточности ЩЖ плода [6, 9, 10].

## ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Беременность сопровождается значительными изменениями функции ЩЖ [2, 11, 12]. На ранних сроках беременности синтез гормонов ЩЖ матери увеличивается на 30–50%, что обусловлено комбинацией нескольких факторов [2, 13]. С первых недель беременности плацента активно начинает производить гормон беременности – хорионический гонадотропин (ХГЧ), который синте-

зируют клетки трофобласта зародыша. ХГЧ является членом семейства гликопротеиновых гормонов, к которому также относится и ТТГ. Структурная гомология между ХГЧ и ТТГ указывает на то, что ХГЧ может действовать как тиреотропный агонист [14, 15]. Совместно с ростом ХГЧ в I триместре беременности наблюдаются временное повышение уровня свободного Т4 – на 30–100% значения до беременности и снижение уровня ТТГ – даже ниже нижнего предела нормального контрольного диапазона для небеременных [12]. Примерно на 20-й неделе беременности уровень ХГЧ начинает снижаться, а концентрация ТТГ в крови, наоборот, повышается и достигает нормы [15, 16].

Во время беременности под действием эстрогена в 2–3 раза увеличивается концентрация тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), его уровень начинает расти через несколько недель после зачатия (6-я неделя) и достигает плато к концу II триместра беременности (22–24-я недели) [15, 17]. Также с возрастанием уровня эстрогенов в течение беременности увеличивается концентрация ТТГ в крови, примерно у 20% женщин он становится выше нормы в I триместре [2].

Во время беременности в плаценте активируются процессы дейодирования [18]. Цитотрофобласт экспрессирует DIO3 (Iodothyronine Deiodinase 3), инактивирующую Т4 и Т3 с образованием неактивного реверсивного Т3 (rT3). DIO3 эффективно метаболизирует большую часть материнского Т4, поступающего в плаценту, за счет этого уровень Т4 в сыворотке плода составляет примерно одну треть от нормы. Тироксин может быть обнаружен в околоплодных водах до начала функционирования ЩЖ плода, что указывает на его происхождение от матери путем трансплацентарного переноса [15, 19]. В меньшей степени в плаценте активна DIO2, за счет которой в кровообращение плода поступает Т3 [20].

Таким образом, плацентарный барьер для ТГ является только частично проницаемым, но в любом случае гормоны оказывают значительное влияние на рост и нормальное развитие плода [20, 21].

Во время беременности потребность в йоде возрастает на 50%, так как увеличение скорости клубочковой фильтрации на 30–50% приводит к увеличению клиренса йодида из плазмы, а также определенное количество йода поступает в результате трансплацентарного переноса в организм плода [15, 22–24].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила суточную потребность йода в зависимости от возраста и физиологического состояния. У детей и подростков потребность в йоде составляет 120 мкг/сут, у взрослых – 150 мкг/сут, у беременных – 220–250 мкг/сут, у кормящих женщин – 250–290 мкг/сут.

По данным ВОЗ средняя концентрация йода находится в пределах от 100 до 199 мкг/л, что определяет нормальную йодную обеспеченность [13, 25]. У беременных женщин пороговые значения находятся в пределах 250–499 мкг/л, более 500 мкг/л отражает чрезмерное потребление йода [25]. Длительный ЙД в организме может стать причиной развития гипотиреоза [5, 26]. При данном гормональном дисбалансе преимущественно синтезируется Т3 по сравнению с Т4 как способ сохранения йода [27, 28]. Гипотиреоз во время беременности может предрасполагать к развитию поздней преэклампсии, развитию гестационного диабета, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, тазовым предлежаниям плода, респираторному дистресс-синдрому плода [29–32].

Гипотиреоз проходит в манифестной или субклинической формах [3, 5]. При субклиническом гипотиреозе уровень ТТГ повышен при нормальных показателях ТГ, клиника может отсутствовать. При манифестном гипотиреозе, наблюдающемся у 1,5–2% женщин и 0,2% мужчин, клинические проявления ярко выражены, также уровень ТТГ повышен, а уровень ТГ снижен [33].

## ЙОДНЫЙ ДЕФИЦИТ И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПЛОДА

Нарушения, вызванные ЙД, обозначаются термином «ЙД заболевания». По данным ВОЗ, в мире около 2 млрд чел. получают недостаточное количество йода с пищей [25].

По данным Глобальной сети по йоду (Iodine Global Network), Российская Федерация относится к районам с легким ЙД, медианная концентрация йода в моче составляет 78 мкг/л [34] (табл. 1).

Более чем в 30 субъектах Российской Федерации, в том числе в Крымском федеральном округе, на сегодняшний день фиксируются показатели выше среднероссийских по наличию заболевания диффузного эндемического зоба, что напрямую связано с йодной недостаточностью у всего населения в целом. Согласно статистическим данным, в среднем диагноз диффузного эндемического зоба у взрослого населения подтверждается в 144 случаях на 100 тыс. чел. [35, 36].

В Российской Федерации в среднем за сутки население употребляет от 40 до 80 мкг йода, что в три раза меньше установленной нормы (150–200 мкг) [37].

Относительно серьезный ЙД (поступление в организм менее 20 мкг йода на протяжении длительного периода) во время беременности может привести к кретинизму у новорожденного, характеризующемуся тяжелой умственной отсталостью и сопровождающемуся другими неврологическими или физическими дефектами [6, 13, 38]. Заболеваемость детей от рождения до 14 лет синдромом врожденной йодной недостаточности (кретинизм) составляет в среднем 1 случай на 100 тыс. населения [35].

Кретинизм (от франц. crétin – кретин, идиот, слабоумный) делится на два подтипа по клиническим проявлениям: неврологический и микседематозный [13]. Неврологический кретинизм обусловлен нарушением нейропролиферации и миграции в головном мозге плода

в I и II триместрах беременности (12–18-я недели). После рождения у ребенка наблюдается тяжелая умственная отсталость, сочетающаяся со слуховыми и речевыми отклонениями, вплоть до полной утраты слуха и способности говорить, косоглазие, спастическая диплегия или парез нижних конечностей, спастическая походка и атаксия. У детей с неврологическим кретинизмом, как правило, нет нарушений функционирования ЩЖ [13, 38]. Микседематозный кретинизм вызван пороками развития ЩЖ во внутриутробном периоде: аплазия, гипоплазия, эктопия и др. Совместно с умственной отсталостью различной степени тяжести наблюдаются физические отклонения, такие как низкорослость, повышенная сухость кожи, микседема (слизистый отек), ломкость ногтей и алопеция, нарушения в половом и психическом развитии, дисфункция желудочно-кишечного тракта, патология опорно-двигательной системы. Отмечается особое строение лицевого скелета: широко расставленные глаза, седловидная деформация носа, гипотрофия нижней челюсти, утолщение губ [13, 39].

Патология ЩЖ диагностируется различными лабораторными и инструментальными методами [5]. Функциональное состояние ЩЖ оценивают по уровню ТТГ и ТГ (табл. 2).

Так как гормоны ЩЖ в кровеносном русле циркулируют практически только в связанном с транспортными белками неактивном состоянии, для диагностики определяют концентрацию ТСГ. Нормальная концентрация ТСГ для взрослых составляет 1,1–2,1 мг/дл [35]. Важно определить не только уровень ТГ, но и диагностировать возможное наличие аутоиммунной патологии ЩЖ, определяя в сыворотке крови концентрацию и титры антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), антител к рецепторам ТТГ (АТрТТГ) [40].

Для диагностики ЙД заболевания также исследуется уровень тиреоглобулина в крови, который при недостатке йода значительно повышается [40, 41].

При подготовке к беременности женщине обязательно проводят скрининг уровня ТТГ на выявление каких-либо отклонений от нормы [35, 40]. Также для полноценной диагностики патологии ЩЖ в комплекс лабораторных исследований необходимо включить уровень свободного Т4 и АТ-ТГ. Отдельно выделяют группу с повышенным риском гипотиреоза. К данной категории относят женщин в возрасте старше 30 лет, в анамнезе которых

● **Таблица 1.** Уровень йода в моче

● **Table 1.** Urinary iodine level

| Медиана концентрации йода в моче, мкг/л | Выраженность йодного дефицита        |
|---|--------------------------------------|
| < 20                                    | Тяжелый дефицит йода                 |
| 20–49                                   | Дефицит йода средней тяжести         |
| 50–99                                   | Легкий дефицит йода                  |
| 100–200                                 | Нормальный уровень потребления йода  |
| 201–299                                 | Умеренно повышенное потребление йода |
| > 300                                   | Увеличение потребление йода          |

● **Таблица 2.** Референсные значения гормонов щитовидной железы

● **Table 2.** Reference ranges for thyroid hormones

| Гормоны      | Референсные значения   |
|--------------|--|
| ТТГ          | 0,4–4,0 мЕД/л<br>I триместр – 0,15–2,45 мЕД/л<br>II триместр – 0,18–3,2 мЕД/л<br>III триместр – 0,29–3,5 мЕД/л         |
| Т4 свободный | 10,5–21,8 пмоль/л<br>I триместр – 10–19,7 пмоль/л<br>II триместр – 9,5–18,3 пмоль/л<br>III триместр – 8,5–15,5 пмоль/л |
| Т4 общий     | 65–180 пмоль/л   |
| Т3 общий     | 1,23–3,10 пмоль/л  |
| АТ-ТГ        | 0–115 МЕ/мл  |
| АТ-ТПО       | 0–34 МЕ/мл   |
| АрТТГ        | ≤ 1,75 МЕ/л – отрицательный<br>> 1,75 МЕ/л – положительный   |

присутствуют заболевания ЩЖ или хирургические вмешательства на железе, сахарный диабет 1-го типа или другие аутоиммунные заболевания, выкидыши или преждевременные роды, ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>, бесплодие, проживание в регионах с умеренным или тяжелым ЙД [40].

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Наиболее эффективным методом борьбы с йодной недостаточностью во всем мире является массовая профилактика [42]. Цель заключается в том, чтобы в ежедневном рационе присутствовала только йодированная соль, используемая для приготовления пищи. Именно повсеместное обязательное использование йодированной соли и есть наиважнейший метод борьбы с ЙД, по мнению ВОЗ, Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями (МСКЙДЗ) и ЮНИСЕФ (United Nations International Children's Emergency Fund – Детский фонд Организации Объединенных Наций) [27, 43].

В 1990 г. Всемирный саммит ООН в интересах детей поставил целью глобальное устранение йодной недостаточности<sup>1</sup> [44]. Программы всеобщего йодирования соли, учрежденные в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Йодной глобальной сети (ранее – Международный совет по борьбе с ЙД заболеваниями), существенно улучшили йодное питание во всем мире. Следовательно, регионы с острым ЙД стали редкостью, и беспокойство общественного здравоохранения сместилось в сторону слабого или умеренного ЙД [45].

С 2000 г. в Российской Федерации проводится программа профилактики ЙД заболеваний. Детским учреждениям рекомендовано применять йодированную соль, качество которой было изменено в сторону увеличения

содержания в ней йода (от 23 мг до 40 мг в 1 кг соли), нестабильный йодид калия заменили стабильным йодатом калия. Проведение профилактических мер при поддержке государства должно было изменить распространенность эндемичного зоба среди детского и взрослого населения. Однако сравнение результатов эпидемиологических исследований, проведенных в 1990 г., и данных мониторинга за период с 2003 по 2010 г. положительной динамики не определило [46].

Тем не менее для беременных употребление йодированной соли не является достаточным методом профилактики ЙД. В 2017 г. Американская тиреоидная ассоциация (АТА) выпустила обновленные клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности и в послеродовом периоде, в которых рекомендовано повысить дозу йода, поступающего в организм, еще на этапе прегравидарной подготовки. Оптимальное начало приема йодсодержащих добавок – за 3 мес. до планируемой беременности (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности) в дозе 150 мкг/сут. Во время беременности и кормления грудью ежедневное потребление йода должно быть не менее 250 мкг/сут [13, 30, 47]. В настоящее время для оптимального поступления йода в организм существуют монопрепараты йода, например, Йодомарин, содержащий калия йодид в суточной дозе 100/200 мкг, или витаминно-минеральные комплексы, которые содержат 150 мкг йода [48, 49].

В Саратовской области было проведено исследование, целью которого являлось определение наиболее оптимального метода профилактики ЙД состояний во время беременности у пациенток, живущих в регионах с ЙД. Под наблюдением находились 170 беременных женщин, которых распределили на три группы. Первой группе (40 пациенток) с I триместра был назначен прием витаминно-минерального комплекса, содержащего 150 мкг йода (суточная доза). Вторая группа (40 пациенток) получала Йодомарин 200 мг/сут с ранних сроков беременности. Третью группу составили 90 женщин, получавших Йодомарин в дозе 200 мкг/сут до зачатия и 250 мкг/сут этого препарата в течение всей беременности и периода грудного вскармливания. Оценивались данные йодурии и наличия гестационной гипотироксинемии (ГГТ) в I и в III триместрах беременности. В результате только у женщин 3-й группы медиана йодурии и в I, и в III триместрах находилась в пределах целевых значений (172,9 и 164,4 мкг/л соответственно), а ГГТ не была выявлена ни у одной беременной из этой группы [48]. Таким образом, данное исследование подтвердило, что пероральный прием фармакологических препаратов калия йодида на этапе планирования, во время беременности и в период грудного вскармливания является оптимальным способом поддержания нормальной функции ЩЖ матери и плода.

В качестве профилактики ЙД или врожденного гипотиреоза у младенца необходимо достаточное поступление йода в период грудного вскармливания [13, 27]. Ученые из Марокко провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором оце-

<sup>1</sup> UNICEF. First Call for Children. World Declaration and Plan of Action from the World Summit for Children, 1990. Available at: <https://www.unicef.org/media/85571/file/WSC-declaration-first-call-for-children.pdf>.

нивались безопасностью и эффективностью прямого и непрямого приема перорально йодированного масла для младенцев. Здоровые кормящие матери и их доношенные новорожденные дети (в возрасте  $\leq 8$  нед.) были случайным образом распределены для получения либо 1 дозы (400 мг) йода для матери и плацебо для младенца (непрямое добавление младенцев), либо 1 дозы (~ 100 мг) йода для младенца и плацебо для матери (непосредственное добавление младенцев). Оценка результатов проводилась на основе тестирования шестимесячных младенцев на IQ. В возрасте 6 мес. средний IQ для младенцев, получавших непрямою добавку, составил 142 по сравнению со 122 у младенцев, получавших йод напрямую ( $P = 0,04$ ). Результаты показывают, что в регионах с умеренным и тяжелым ЙД без эффективного йодирования соли кормящие женщины, которые получают 1 дозу (400 мг) йода в виде перорального йодированного масла вскоре после родов, могут обеспечить своих младенцев достаточным количеством йода через грудное молоко в течение  $\geq 6$  мес., что дает возможность младенцам достичь состояния эутиреоза. Таким образом, на основании результатов исследования с йодированным маслом прямые добавки оказались менее эффективными в улучшении йодного статуса младенцев, чем не прямые [50].

## ЛЕЧЕНИЕ ГИПОТИРЕОЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Для нормального развития плода во время беременности необходимо поддерживать состояние эутиреоза и контролировать уровень гормонов ЩЖ. Чаще всего женщина в период планирования беременности или I триместра не имеет ярко выраженных клинических проявлений дисфункции ЩЖ. Например, слабость, сонливость, которые могут быть при гипотиреозе, маскируются обычной усталостью или первыми сомнительными признаками беременности [5].

При выявлении гипотиреоза, манифестного или субклинического, в I триместре беременности показана медикаментозная терапия заместительной дозой левотироксина (L-Тироксин, Эутирокс). Доза L-T4 у женщин рассчитывается как 0,10–0,15 мг/день (1–2 мкг/кг/день). Контролировать эффективность проводимой терапии необходимо каждые 4 нед., чтобы поддерживать уровень ТТГ на нижней границе нормы. Результатами анализов, при которых лечение гипотиреоза является действенным, можно считать ТТГ 0,5–2,5 мЕд/л, свободного Т4 – верхнюю границу нормы. При достижении нормальных показателей оценивать состояние ЩЖ во время беременности с использованием лабораторных методов следует каждые 2 мес. в течение первых двух триместров. В III триместре достаточно однократно оценить работу ЩЖ с помощью определения уровня гормонов, потому что в это время не происходит серьезных колебаний уровня гормонов и редко развивается гипотироксинемия.

Часть женщин в период подготовки к беременности или ее наступления уже проходит лечение гипотиреоза. Компенсированный гипотиреоз не является противопо-

казанием для планирования беременности, но с ее наступлением доза левотироксина должна быть увеличена из расчета примерно 2,3 мкг/кг веса [5]. Увеличение дозы левотироксина на 30% предупреждает развитие гипотироксинемии у беременных на протяжении всей беременности. Контролировать уровень гормонов ТТГ и свободного Т4 необходимо каждые 4 нед. [51, 52].

После родов в течение нескольких месяцев потребность в левотироксине обычно возвращается к исходной. Для того чтобы установить дозу препарата, необходимо провести оценку гормонального статуса, проверить ТТГ через 6–8 нед. после родов. Грудное вскармливание не противопоказано женщинам, которые проходили терапию по лечению гипотиреоза. Левотироксин выделяется с грудным молоком, но его уровень слишком низкий, чтобы изменить функцию ЩЖ у младенца или помешать программам неонатального скрининга ЩЖ. Обычно рекомендуется периодический мониторинг концентрации ТТГ в сыворотке крови у матери [53].

В настоящее время не менее важным является определение уровня ТТГ у новорожденных на предмет выявления врожденного гипотиреоза. Если лабораторный анализ показывает уровень ТТГ выше 5 мЕд/л на 3–4-й день после рождения, можно предположить ЙД у новорожденного [13].

Важным микроэлементом в функционировании ЩЖ является селен, принимающий участие в метаболизме ТГ. Селензависимые йодтиронин-дейодиназы 2-го и 3-го типов контролируют концентрацию гормонов в крови: трансформируют Т4 в Т3, переводят ТГ в rТ3 [54].

Есть доказательства того, что совместный дефицит селена и йода в эндемичных районах усугубляет состояние и клинические проявления ЙД. Причиной эндемического кретинизма у новорожденных может являться дефицит не только йода, но и селена у матери во время беременности [45].

Недостаточное поступление в организм таких металлов, как медь и железо, приводит к нарушению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси гормональной регуляции. Дефицит железа влияет на концентрацию гормонов ЩЖ в крови, что проявляется в виде снижения общего Т3 на 43%, общего Т4 – на 67% [55]. Это связано с тем, что железо входит в состав гемзависимой тиреопероксидазы, которая отвечает за метаболизм ТГ в организме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период беременности происходят значительные изменения в гипофизарно-тиреоидной системе матери. Функциональная активность ЩЖ увеличивается на 30–50%. Для успешной адаптации ЩЖ к изменяющимся условиям в организме необходимы достаточное поступление йода (для беременных – 220–250 мкг/сут, для кормящих женщин – 250–290 мкг/сут) и отсутствие структурных и (или) функциональных изменений в ЩЖ. При нарушении механизмов адаптации повышается риск развития патологических состояний ЩЖ, что может отразиться на течении беременности и развитии плода, в частности на процессах

нейромиграции и нейропролиферации в головном мозге. Гипотиреоз в большинстве случаев обусловлен аутоиммунными реакциями в ЩЖ. К самым значимым последствиям йодной недостаточности во время беременности относят нарушения внутриутробного развития ЦНС, что после рождения проявляется в виде когнитивных нарушений у ребенка, в более тяжелых случаях наблюдается умственная отсталость, крайней степенью которой является кретинизм. Восполнение ЙД путем профилактического приема йода до беременности или перорального применения фармакологических препаратов йода во время беременности и период грудного вскармливания является чрезвычайно эффективным подходом к снижению ЙД заболева-

ний и связанных с ним последствий. Массовое профилактическое употребление йодированной соли, особенно в эндемичных районах РФ, – это стратегия первой линии для устранения острого ЙД.

В целях реализации вышеуказанных профилактических мероприятий важно своевременно диагностировать патологию ЩЖ в процессе планирования беременности или на ранних сроках наступившей беременности, а затем поддерживать и контролировать активность гипотиреоидной системы у беременных женщин.

Поступила / Received 17.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 31.03.2022

Принята в печать / Accepted 31.03.2022

## Список литературы / References

- Верин В.К., Иванов В.В. *Гормоны и их эффекты*. СПб.: Фолиант; 2012. 136 с. Verin V.K., Ivanov V.V. *Hormones and their effects*. St Petersburg: Foliant; 2012. 136 p. (In Russ.)
- Прилуцкий А.С., Глушич С.Ю. Физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности. *Международный эндокринологический журнал*. 2015;(5):140–146. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41402>.
- Prilutskiy A.S., Glushch S.Yu. Physiological changes in thyroid function during pregnancy. *International Journal of Endocrinology*. 2015;(5):140–146. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41402>.
- Bates J.N., Kohn T.P., Pastuszak A.W. Effect of Thyroid Hormone Derangements on Sexual Function in Men and Women. *Sex Med Rev*. 2020;8(2):217–230. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.09.005>.
- McCabe M.P., Sharlip I.D., Atalla E., Balon R., Fisher A.D., Laumann E. et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med*. 2016;13(2):135–143. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.019>.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.) *Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 752 с. Режим доступа: [https://panacea21.files.wordpress.com/2017/08/dedov\\_i\\_i\\_melnichenko\\_g\\_a\\_red\\_endokrinologiya-2.pdf](https://panacea21.files.wordpress.com/2017/08/dedov_i_i_melnichenko_g_a_red_endokrinologiya-2.pdf).
- Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds.) *Endocrinology. National leadership. Short edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 752 p. (In Russ.) Available at: [https://panacea21.files.wordpress.com/2017/08/dedov\\_i\\_i\\_melnichenko\\_g\\_a\\_red\\_endokrinologiya-2.pdf](https://panacea21.files.wordpress.com/2017/08/dedov_i_i_melnichenko_g_a_red_endokrinologiya-2.pdf).
- Бережной В.В., Маменко М.Е. Интеллект ребенка и йодный дефицит: механизмы негативного влияния и пути профилактики. *Международный эндокринологический журнал*. 2014;(6):41–45. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/39246>.
- Berezhnoy V.V., Mamenko M.E. Child's intelligence and iodine deficiency: mechanisms of negative influence and ways to prevent. *International Journal of Endocrinology*. 2014;(6):41–45. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/39246>.
- Gowachirapant S., Jaiswal N., Melse-Boonstra A., Galetti V., Stinca S., Mackenzie I. et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):853–863. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30332-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30332-7).
- Moog N.K., Entringer S., Heim C., Wadhwa P.D., Kathmann N., Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*. 2017;342:68–100. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.070>.
- Vanderpump M.P. Epidemiology of iodine deficiency. *Minerva Med*. 2017;108(2):116–123. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.16.04918-1>.
- Torlinska B., Bath S.C., Janjua A., Boelaert K., Chan S.Y. Iodine Status during Pregnancy in a Region of Mild-to-Moderate Iodine Deficiency is not Associated with Adverse Obstetric Outcomes; Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Nutrients*. 2018;10(3):291. <https://doi.org/10.3390/nu10030291>.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. (ред.) *Акушерство: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088 с. Режим доступа: <http://ma.cfuv.ru/docs/савельева.pdf>.
- Savelyeva G.M., Suchikh G.T., Serov V.N., Radzinskiy V.E. *Obstetrics: national leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1088 p. (In Russ.) Available at: <http://ma.cfuv.ru/docs/савельева.pdf>.
- Springer D., Jiskra J., Limanova Z., Zima T., Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(2):102–116. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309>.
- Niwattisaiwong S., Burman K.D., Li-Ng M. Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(3):236–244. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.15053>.
- Walkington L., Webster J., Hancock B.W., Everard J., Coleman R.E. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer*. 2011;104(11):1665–1669. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.139>.
- Lazarus J. Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279059/>.
- Akturk M., Oruc A.S., Danisman N., Erkek S., Buyukkagnici U., Unlu E., Tazebay U.H. Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter and type 3 iodothyronine deiodinase gene expression in amniotic membrane and placenta and its relationship to maternal thyroid hormones. *Biol Trace Elem Res*. 2013;154(3):338–344. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9748-y>.
- Walkington L., Webster J., Hancock B.W., Everard J., Coleman R.E. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer*. 2011;104(11):1665–1669. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.139>.
- Silva J.F., Ocarino N.M., Serakides R. Placental angiogenic and hormonal factors are affected by thyroid hormones in rats. *Pathol Res Pract*. 2015;211(3):226–234. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.11.003>.
- Loubière L.S., Vasilopoulou E., Bulmer J.N., Taylor P.M., Stieger B., Verrey F. et al. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2010;31(4):295–304. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.01.013>.
- Sun Y.N., Liu Y.J., Zhang L., Ye Y., Lin L.X., Li Y.M. et al. Expression of organic anion transporting polypeptide 1c1 and monocarboxylate transporter 8 in the rat placental barrier and the compensatory response to thyroid dysfunction. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e96047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096047>.
- Mortimer R.H., Landers K.A., Balakrishnan B., Li H., Mitchell M.D., Patel J., Richard K. Secretion and transfer of the thyroid hormone binding protein transthyretin by human placenta. *Placenta*. 2012;33(4):252–256. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.01.006>.
- Schroeder A.C., Privalsky M.L. Thyroid hormones, t3 and t4, in the brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:40. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00040>.
- Bernal J., Guadaño-Ferraz A., Morte B. Thyroid hormone transporters – functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):406–417. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.66>.
- Carosa E., Lenzi A., Jannini E.A. Thyroid hormone receptors and ligands, tissue distribution and sexual behavior. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;467:49–59. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.11.006>.
- Pearce E.N., Caldwell K.L. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(3 Suppl):898S–901S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110395>.
- Tingi E., Syed A.A., Kyriacou A., Mastorakos G., Kyriacou A. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016;6:37–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.11.001>.
- 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>.
- Dosiou C., Medici M. Management of endocrine disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):R21–R38. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0354>.
- Min H., Dong J., Wang Y., Wang Y., Teng W., Xi Q., Chen J. Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the

- Progeny. *Mol Neurobiol.* 2016;53(3):1613–1624. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9101-x>.
30. 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>.
  31. Kumru P., Erdogdu E., Arisoy R., Demirci O., Ozkoral A., Ardic C. et al. Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(5):1047–1054. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3533-9>.
  32. Сметник А.А., Сазонова А.И. Влияние щитовидной железы и ее патологии на репродуктивную функцию женщин. *Акушерство и гинекология.* 2019;(3):46–52. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.46-52>. Smetnik A.A., Sazonova A.I. Influence of the thyroid gland and its pathology on the reproductive function of women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2019;(3):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.46-52>.
  33. Krassas G., Karras S.N., Pontikides N. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues. *Hormones (Athens).* 2015;14(1):59–69. <https://doi.org/10.1007/BF03401381>.
  34. 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>. 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? *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2019;15(2):73–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket10353>.
  35. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Рыбакова А.А., Абдулхабирова Ф.М., Бостанова Ф.А. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат). *Consilium Medicum.* 2019;21(4):14–20. Режим доступа: [https://omnidocctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019\\_4\\_endo/yododefitsitnye-zabolevaniya-shchitovidnoy-zhelezy-v-rossiyskoy-federatsii-sovremennoe-sostoyanie-pr/](https://omnidocctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_4_endo/yododefitsitnye-zabolevaniya-shchitovidnoy-zhelezy-v-rossiyskoy-federatsii-sovremennoe-sostoyanie-pr/). Melnichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Rybakova A.A., Abdulkhabirova F.M., Bostanova F.A. Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat). *Consilium Medicum.* 2019;21(4):14–20. (In Russ.) Available at: [https://omnidocctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019\\_4\\_endo/yododefitsitnye-zabolevaniya-shchitovidnoy-zhelezy-v-rossiyskoy-federatsii-sovremennoe-sostoyanie-pr/](https://omnidocctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_4_endo/yododefitsitnye-zabolevaniya-shchitovidnoy-zhelezy-v-rossiyskoy-federatsii-sovremennoe-sostoyanie-pr/).
  36. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):10–19. <https://doi.org/10.14341/probl12433>. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problemy Endokrinologii.* 2021;67(2):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12433>.
  37. Кутузова Л.А., Лебедева А.М., Узбекова Л.Д. Актуальность проблемы йододефицита в Крымском регионе за последние десятилетия. *Международный студенческий научный вестник.* 2018;(6). Режим доступа: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19302>. Kutuzova L.A., Lebedeva A.M., Uzbekova L.D. Relevance of the problem of iodine deficiency in the Crimean region over the past decade. *International Student Scientific Bulletin.* 2018;(6). (In Russ.) Available at: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19302>.
  38. Zimmermann M.B., Gizak M., Abbott K., Andersson M., Lazarus J.H. Iodine deficiency in pregnant women in Europe. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(9):672–674. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00263-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00263-6).
  39. Fenzi G.F., Giusti L.F., Aghini-Lombardi F., Bartalena L., Marcocci C., Santini F. et al. Neuropsychological assessment in schoolchildren from an area of moderate iodine deficiency. *J Endocrinol Invest.* 1990;13(5):427–431. <https://doi.org/10.1007/BF03350696>.
  40. Романенко Т.Г., Чайка О.И. Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита. *Международный эндокринологический журнал.* 2014;(4):89–94. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38944>. Romanenko T.G., Chayka O.I. Features of thyroid function in pregnant women against the background of iodine deficiency. *International Journal of Endocrinology.* 2014;(4):89–94. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38944>.
  41. Pretell E.A., Pearce E.N., Moreno S.A., Dary O., Kupka R., Gizak M. et al. Elimination of iodine deficiency disorders from the Americas: a public health triumph. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):412–414. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30034-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30034-7).
  42. Markhus M.W., Dahl L., Moe V., Abel M.H., Brantsæter A.L., Øyen J. et al. Maternal Iodine Status is Associated with Offspring Language Skills in Infancy and Toddlerhood. *Nutrients.* 2018;10(9):1270. <https://doi.org/10.3390/nu10091270>.
  43. Де Бенуа Б., Швец О.В. Устранение дефицита йода – одна из ключевых задач здравоохранения. *Международный эндокринологический журнал.* 2011;(6). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22529>. De Benua B., Shvets O.V. Eliminating iodine deficiency is one of the key health problems. *International Journal of Endocrinology.* 2011;(6). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/22529>.
  44. Toloza F.J.K., Motahari H., Maraka S. Consequences of Severe Iodine Deficiency in Pregnancy: Evidence in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:409. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00409>.
  45. Zimmermann M.B., Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(5):382–387. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328352721a>.
  46. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений.* М.: Контин-Принт; 2012. 32 с. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds.). *Iodine deficiency diseases in the Russian Federation: decision-making time.* Moscow: Konti-Print; 2012. 32 p. (In Russ.)
  47. Bougma K., Aboud F.E., Harding K.B., Marquis G.S. Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2013;5(4):1384–1416. <https://doi.org/10.3390/nu5041384>.
  48. Шеплягина Л.А., Курмачева Н.А. Профилактика йододефицита у беременных: монопрепараты йода или йодосодержащие витаминно-минеральные комплексы? *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;(6):86–89. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/6/downloads/ru/031726-61222014617>. Scheplyagina L.A., Kurmacheva N.A. Prevention of iodine deficiency in pregnant women: iodine monoprparations or iodine-containing vitamin-mineral complexes? *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2014;(6):86–89. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/6/downloads/ru/031726-61222014617>.
  49. Трошина Е.А. Современные аспекты профилактики и лечения йододефицитных заболеваний. Фокус на группы риска. *Медицинский совет.* 2016;(3):82–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-82-85>. Troshina E.A. Current aspects of prevention and treatment of iodine deficiency disorders. Focus on risk groups. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(3):82–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-82-85>.
  50. Bouhouch R.R., Bouhouch S., Cherkaoui M., Aboussad A., Stinca S., Haldimann M. et al. Direct iodine supplementation of infants versus supplementation of their breastfeeding mothers: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(3):197–209. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70155-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70155-4).
  51. Maraka S., Singh Ospina N.M., O’Keeffe D.T., Rodriguez-Gutierrez R., Espinosa De Ycaza A.E., Wi C.I. et al. Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2016;26(7):980–986. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0014>.
  52. Панфилова Е.А., Исаева М.П., Трошина Е.А. Гипотиреоз: лекция для врачей первичного звена. *Медицинский совет.* 2020;(11):124–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-124-130>. Panfilova E.A., Isaeva M.P., Troshina E.A. Hypothyroidism: a lecture for primary care physicians. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(11):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-124-130>.
  53. Taylor P.N., Okosieme O.E., Dayan C.M., Lazarus J.H. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;170(1):R1–R15. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0651>.
  54. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. Селен и щитовидная железа. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2011;7(2):7–18. <https://doi.org/10.14341/ket2011727-18>. Shabalina E.A., Morgunova T.B., Orlova S.V., Fadeev V.V. Selenium and thyroid gland. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2011;7(2):7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2011727-18>.
  55. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод дефицитных заболеваний у беременных. *РМЖ. Мать и дитя.* 2011;(1):51. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Molekulyarnye\\_sinergisty\\_yoda\\_novye\\_podhody\\_k\\_effektivnoy\\_profilaktike\\_i\\_terapii\\_yod-defitsitnyh\\_zabolevaniy\\_u\\_beremennyh/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Molekulyarnye_sinergisty_yoda_novye_podhody_k_effektivnoy_profilaktike_i_terapii_yod-defitsitnyh_zabolevaniy_u_beremennyh/). Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kosheleva N.G. Molecular synergistic iodine: new approaches to effective prevention and therapy of iodine deficiency diseases in pregnant women. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2011;(1):51. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Molekulyarnye\\_sinergisty\\_yoda\\_novye\\_podhody\\_k\\_effektivnoy\\_profilaktike\\_i\\_terapii\\_yod-defitsitnyh\\_zabolevaniy\\_u\\_beremennyh/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Molekulyarnye_sinergisty_yoda_novye_podhody_k_effektivnoy_profilaktike_i_terapii_yod-defitsitnyh_zabolevaniy_u_beremennyh/).

---

**Вклад авторов:**

Написание текста – **Медведева М.С., Ляшенко А.С.**  
Обзор литературы – **Ляшенко Е.Н., Медведева М.С.**  
Перевод на английский язык – **Медведева М.С., Ляшенко Е.Н.**  
Редактура – **Ляшенко А.С.**

**Contribution of authors:**

Text development – **Margarita S. Medvedeva, Anastasiya S. Lyashenko**  
Literature review – **Elena N. Lyashenko, Margarita S. Medvedeva**  
Translation into English – **Margarita S. Medvedeva, Elena N. Lyashenko**  
Editing – **Anastasiya S. Lyashenko**

---

**Информация об авторах:**

**Медведева Маргарита Сергеевна**, студентка 5-го курса кафедры акушерства и гинекологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Республика Крым, Симферополь, пр-т Академика Вернадского, д. 4; margarita.ms@inbox.ru

**Ляшенко Анастасия Сергеевна**, студентка 6-го курса кафедры акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47; grobovaya98@mail.ru

**Ляшенко Елена Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Республика Крым, Симферополь, пр-т Академика Вернадского, д. 4; helen.lyashen@mail.ru

**Information about the authors:**

**Margarita S. Medvedeva**, 5<sup>th</sup> Year Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Georgievskiy Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University; 4, Vernadskiy Ave., Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russia; margarita.ms@inbox.ru

**Anastasiya S. Lyashenko**, 6<sup>th</sup> Year Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; grobovaya98@mail.ru

**Elena N. Lyashenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Georgievskiy Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; 4, Vernadskiy Ave., Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russia; helen.lyashen@mail.ru

# Опыт клинического применения двухвалентного сульфата железа в терапии постковидной анемии родильниц

**З.С. Зайдиева**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5270-2915>, dr.zaydieva@mail.ru

**Е.С. Безуглова**, <https://orcid.org/0000-0001-9293-1299>, dr92helen@gmail.com

**М.К. Меджидова**, <https://orcid.org/0000-0001-6938-4207>, marzhana-m@yandex.ru

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

## Резюме

**Введение.** По данным отечественных и зарубежных авторов, большинство женщин к концу беременности имеют ту или иную стадию недостатка железа, а к моменту родов истощаются его запасы в депо и формируется анемия. На фоне острого воспаления, в т. ч. вызванного COVID-19, происходит деструкция эритроцитов, что приводит к хаотичному распределению железа по тканям и выраженной потере его запасов и усугублению имеющегося дефицита. К моменту родов с наложившимися изменениями на фоне новой коронавирусной инфекции дефицит железа создает в послеродовом периоде благоприятные условия для развития инфекционно-воспалительных осложнений.

**Цель.** Оценить особенности течения послеродового периода и гематологического статуса у родильниц с постковидной анемией на фоне комплексного лечения с применением антианемического препарата двухвалентного железа.

**Материал и методы.** В проспективное исследование были включены 30 родильниц (основная группа) в послеродовом периоде, перенесшие коронавирусную инфекцию в период гестации с легкой степенью ЖДА. В группу 2 (группа сравнения) вошли 15 родильниц с легкой ЖДА, не перенесшие коронавирусную инфекцию в период гестации. В группу 3 (контрольная группа) вошли 15 условно здоровых родильниц, не болевших в период гестации новой коронавирусной инфекцией и не страдающие ЖДА.

**Результаты и обсуждение.** Родильницы, перенесшие COVID-19 в период гестации, достоверно чаще имели инфекционно-воспалительные заболевания в послеродовом периоде. У родильниц с ЖДА на фоне перенесенной коронавирусной инфекции субинволюция матки, послеродовый эндометрит и тиреоидит, расхождение швов на промежности и серомы (гематомы) шва после операции кесарева сечения, дисбиотические состояния микробиоты влагалища встречались достоверно чаще, чем у женщин групп сравнения и контроля (индекс SBI,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Женщины, перенесшие COVID-19 во время беременности, должны быть выделены в группу инфекционного риска по возможности развития послеродовых осложнений с своевременной коррекцией сопутствующей патологии и адекватным лечением ЖДА.

**Ключевые слова:** послеродовый период, родильницы, железодефицитная анемия, COVID-19

**Для цитирования:** Зайдиева З.С., Безуглова Е.С., Меджидова М.К. Опыт клинического применения двухвалентного сульфата железа в терапии постковидной анемии родильниц. *Медицинский совет.* 2022;16(5):78–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-78-85>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Experience in the clinical administration of ferrous sulfate for treating post-covid anemia in puerperas

**Zulya S. Zaydieva**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5270-2915>, dr.zaydieva@mail.ru

**Elena S. Bezuglova**, <https://orcid.org/0000-0001-9293-1299>, dr92helen@gmail.com

**Marzhanat K. Medzhidova**, <https://orcid.org/0000-0001-6938-4207>, marzhana-m@yandex.ru

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

## Abstract

**Introduction.** According to domestic and foreign authors, most women have a greater or lesser level of iron deficiency by the end of pregnancy and deplete their depot iron reserves, and anaemia develops by the time of delivery. Erythrocyte destruction occurs in presence of acute inflammation, including that caused by COVID-19, which leads to a chaotic distribution of iron within tissues and a pronounced loss of its reserves and aggravation of the existing deficiency. Due to overlapping changes with underlying novel coronavirus infection, iron deficiency creates favourable conditions for the development of infectious and inflammatory complications in the postpartum period by the time of delivery.

**Aim.** To assess the features of the postpartum period and hematological status in puerperas with post-COVID anemia, who receive the combination therapy including an anti-anemic ferrous iron drug.

**Materials and methods.** The prospective study included 30 puerperas (treatment group) in the postpartum period, who had a coronavirus infection with a mild degree of IDA during the gestation period. Group 2 (comparison group) included 15 puerperas with mild IDA, who did not have a coronavirus infection during the gestation period. Group 3 (control group) included 15 conditionally healthy puerperas, who had no novel coronavirus infection and did not suffer from IDA during the gestation period.

**Results and discussion.** The puerperas, who had COVID-19 in pregnancy, developed infectious and inflammatory diseases significantly more often in the postpartum period. Subinvolution of the uterus, postpartum endometritis and thyroiditis, disruption of perineal stitches and seromas (hematomas) of the suture after cesarean section, vaginal dysbiotic conditions occurred significantly more often in puerperas with IDA, who came through coronavirus infection, than in women from the comparison group and control group (SBI index,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Women who had COVID-19 in pregnancy should be spinned off into a separate infectious risk group due to the possibility of postpartum complications and timely management of concomitant pathologies and appropriate treatment of IDA.

**Keywords:** postpartum period, puerperas, iron deficiency anemia, COVID-19

**For citation:** Zaydieva Z.S., Bezuglova E.S., Medzhidova M.K. Experience in the clinical administration of ferrous sulfate for treating post-covid anemia in puerperas. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):78–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-78-85>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Железо относится к незаменимым микроэлементам, а его регулярное и адекватное поступление абсолютно необходимо для нормальной жизнедеятельности организма [1–3]. Снижение содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо при беременности в связи с большими его затратами на создание фетоплацентарного комплекса и перераспределением в пользу плода приводит к возникновению железодефицитных состояний (ЖДС) [1, 2]. Данное состояние с истощением его транспортных и органных запасов приводит к обеднению клеток и тканей железосодержащими и железозависимыми ферментами, нарушению окислительно-восстановительных и метаболических процессов в эритроцитах с развитием тканевой гипоксии [1, 2].

При острых респираторных вирусных инфекциях, а также у пациенток с хроническими заболеваниями возникает нарушение депонирования железа в печени, а также недостаточность синтеза белков, транспортирующих его (трансферрин и ферритин) [4, 5]. На фоне острого воспаления при COVID-19 происходит массовая деструкция эритроцитов, что приводит к хаотичному распределению свободного железа в тканях, а также к усилению потери железа в организме и усугублению ЖДА [6–8].

Около половины женщин к началу беременности имеет истощенные или полностью израсходованные запасы железа [2, 3]. В таком состоянии женщины вступают в беременность, что согласно данным ряда исследователей приводит к недостатку железа в конце гестационного процесса и послеродовом периоде у всех без исключения пациенток либо в скрытой, либо в явной форме [9]. По данным литературы, анемия в послеродовом периоде встречается в среднем у 10–70% рожениц [1, 2, 9]. Запасы железа остаются низкими в течение нескольких месяцев после родов, особенно если роды сопровождались обильной кровопотерей, а пациентка не получала терапию, направленную на восполнение запасов железа [3, 5].

При дефиците железа беременные и родильницы восприимчивы к инфекционным заболеваниям, т. к. железо принимает участие в работе иммунокомпетентной системы [10]. 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 ряда микроэлементов [11, 12].

Биологическая значимость железа определяется его участием в тканевом дыхании, при дефиците железа у пациентов возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств, в т. ч. осложняющих течение послеродового периода [9, 13].

Лечение железодефицитной анемии должно быть комплексным и индивидуальным, а выбор препарата для восполнения дефицита железа должен основываться на высокой биодоступности при минимальных побочных эффектах [1]. Таким образом, представляется актуальным изучение клинической эффективности железосодержащих препаратов, представленных на фармацевтическом рынке для лечения анемии [2, 9].

**Цель** исследования – проанализировать эффективность антианемического препарата Сорбифер Дурулес в лечении родильниц с ЖДА, перенесших в инфекцию COVID-19 в период гестации.

В исследовании изучалась эффективность антианемического препарата Сорбифер Дурулес, показанием к применению которого являлась также повышенная потребность в железе при беременности и кормлении грудью. Сорбифер Дурулес – круглые двояко выпуклые таблетки, которые содержат двухвалентное железо в виде сульфата в количестве, эквивалентном содержанию 100 мг железа, и аскорбиновую кислоту в дозе 60 мг<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Сорбифер Дурулес. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs>.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе запланированной работы проводилась оценка соматического и гинекологического статуса, а также клинико-лабораторных показателей обратившихся на прием родильниц, перенесших COVID-19 в 1-м и 2-м триместрах беременности. В проспективное исследование были включены 30 родильниц (основная группа) в позднем послеродовом периоде, перенесшие 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-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического 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 пациенток – 90–110 г/л, эритроциты – 3,3–3,7, гематокрит – 30,5–35%, ферритин –  $\leq 20$  мкг/л, сывороточное железо – менее 12,5 мкмоль/л.

В группу 2 (группа сравнения) вошли 15 родильниц в позднем послеродовом периоде с легкой степенью ЖДА, не перенесшие коронавирусную инфекцию в период гестации. Группу 3 (контрольная группа) составили 15 условно здоровых родильниц, не болевших в период гестации новой коронавирусной инфекцией и не имевших ЖДА.

Критерии исключения:

1. Тяжелая соматическая патология.
2. Сахарный диабет, включая гестационный сахарный диабет на дието- и инсулинотерапии.
3. ЖДА средней и тяжелой степени.
4. Другие формы анемий.

Кроме того, у всех женщин был изучен общий и гинекологический анамнез, особенности менструальной и генеративной функции. Внимание уделяли характеру

питания, наличию заболеваний желудочно-кишечного тракта, клинических признаков дефицита железа, очагов хронической инфекции, анемии в анамнезе, течению гестационного периода. Общий осмотр включал в себя оценку окраски, влажности кожных покровов и слизистых, измерение артериального давления и частоты пульса, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза (табл. 1). Материалом для проведения клинического, биохимического анализа крови и определения антител IgM и IgG к COVID-19 служила сыворотка венозной крови. Было проведено микробиологическое исследование влагалищного отделяемого с определением чувствительности к антибиотикам.

Статистическая обработка полученных данных проводилась 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 считались данные, для которых вероятность ошибки была меньше 0,05 ( $p < 0,05$ ). Для непараметрических данных использовался программный пакет BioStat, включая критерий Хи-квадрат. Статистически достоверными считались значения  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст в 1-й группе составил 31,5 года, во 2-й группе – 33,9 года, в 3-й группе – 32,2 года.

При анализе жалоб пациенток и визуальном осмотре было выявлено, что цианоз кожных покровов и слизистых, сухость кожных покровов, выпадение волос, ломкость ногтей, извращение вкуса, слабость и головокружения, а также кровоточивость десен, ангулярный хейлит, эрозивно-язвенные поражения слизистой рта достоверно чаще встречались у родильниц с ЖДА в сравнении с группой контроля, что согласуется с проведенными ранее исследованиями [14].

Кровоточивость десен, диффузная алопеция, извращение вкуса, слабость и головокружения достоверно чаще отмечались в группе родильниц, перенесших COVID-19

● **Таблица 1.** Анализ жалоб и визуального осмотра обследованных родильниц (%)

● **Table 1.** Analysis of complaints and results of visual examination of the examined puerperas (%)

| Жалобы/Осмотр  | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | $p$                         |
|--|----------|----------|----------|-----------------------------|
| Цианоз кожных покровов и слизистых                   | 70       | 66,6     | 13,3     | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| Кровоточивость десен                                 | 73,3     | 40       | 26,6     | 2–3 > 0,05; 1–3; 1–2 < 0,05 |
| Ангулярный хейлит                                    | 36,6     | 26,6     | 6,66     | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| Эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки рта | 13,3     | 6,6      | 0        | 1–2; 1–3; 2–3 < 0,05        |
| Сухость кожных покровов                              | 56,6     | 53,3     | 33,3     | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| Ломкость ногтей                                      | 16,6     | 13,3     | 6,6      | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| Диффузная алопеция                                   | 23,3     | 13,3     | 0        | 1–2; 1–3; 2–3 < 0,05        |
| Тахикардия, низкое АД                                | 23,3     | 26,6     | 20       | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| Нарушение вкусовых ощущений                          | 70       | 33,3     | 6,6      | 1–2; 1–3; 2–3 < 0,05        |
| Слабость, головокружения                             | 63,3     | 40       | 6,6      | 1–2; 1–3; 2–3 < 0,05        |

● **Таблица 2.** Оценка соматического и гинекологического статуса обследованных пациенток (%)  
 ● **Table 2.** Assessment of the somatic and gynecological status of the examined patients (%)

| Результаты осмотра   | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | p                           |
|--|----------|----------|----------|-----------------------------|
| Субинволюция матки (лохиометра)  | 13,3     | 6,6      | –        | 1–2; 1–3; 2–3 < 0,05        |
| Послеродовый эндометрит (легкая форма)                                   | 6,6      | –        | –        | 1–2; 1–3 < 0,05             |
| Расхождения швов на промежности (после кесарева сечения)                 | 6,6      | –        | –        | 1–2; 1–3 < 0,05             |
| Гематомы (серомы) акушерской хирургической раны                          | 6,6      | –        | –        | 1–2; 1–3 < 0,05             |
| Инфекция хирургической акушерской раны                                   | 13,3     | –        | –        | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| Другие инфекции половых путей после родов (цервицит, вагинит)            | 16,6     | 13,3     | 13,3     | 1–2; 1–3; 2–3 > 0,05        |
| Инфекции мочевых путей после родов                                       | 20       | 20       | 6,6      | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| Инфекции молочной железы и нарушения лактации, связанные с деторождением | 16,6     | 20       | 6,6      | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| Послеродовый тиреоидит   | 3,3      | –        | –        | 1–2; 1–3 < 0,05             |

● **Таблица 3.** Результаты микробиологического исследования влагалищного отделяемого (%)  
 ● **Table 3.** Results of microbiological vaginal discharge tests (%)

| Показатели                       | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | p                           |
|----------------------------------|----------|----------|----------|-----------------------------|
| <i>Porphyromonas spp.</i>        | 13,3     | 13,3     | 6,6      | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| <i>Leptotrichia spp.</i>         | 23,3     | 13,3     | 6,6      | 1–2; 1–3; 2–3 < 0,05        |
| <i>Staphylococcus aureus</i>     | 36,6     | 33,3     | 0        | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| <i>Candida albicans</i>          | 43,3     | 53,3     | 26,6     | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| <i>Streptococcus viridans</i>    | 23,3     | 20       | 13,3     | 1–2; 1–3; 2–3 > 0,05        |
| <i>Klebsiella pneumonia</i>      | 6,6      | 0        | 0        | 1–2; 1–3 < 0,05             |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>     | 46,6     | 33,3     | 13,3     | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| <i>Atopobium vagina</i>          | 23,3     | 13,3     | 6,6      | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| <i>Prevotella bivia</i>          | 10       | 6,6      | 0        | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| <i>Ureaplasma urealiticum</i>    | 13,3     | 13,3     | 0        | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| <i>Enterococcus faecalis</i>     | 36,6     | 26,6     | 6,6      | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>  | 43,3     | 20       | 6,6      | 1–2; 1–3; 2–3 < 0,05        |
| <i>Enterobacter cloacae</i>      | 6,6      | 6,6      | 0        | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| <i>Escherichia coli</i>          | 36,6     | 20       | 13,3     | 2–3 > 0,05; 1–2; 1–3 < 0,05 |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> | 36,6     | 33,3     | 66,6     | 1–2 > 0,05; 1–3; 2–3 < 0,05 |
| <i>Lactobacillus spp.</i>        | 43,3     | 46,6     | 73,3     | 1–2; 1–3; 2–3 > 0,05        |

в сравнении с группами 2 и 3. Выявленные изменения указывают на негативное действие вируса на сосудистую стенку и выраженное истощение запасов витаминов и микроэлементов в организме беременной и роженицы при железодефицитных состояниях [15].

Цианоз и сухость кожных покровов и слизистых, ломкость ногтей, ангулярный хейлит и эрозивно-язвенные поражения слизистой в группе сравнения встречались реже, чем в основной, но достоверно чаще, чем в группе контроля, что является неоспоримым доказательством негативного влияния дефицита железа на беременность и послеродовый период [14].

По результатам проведенного обследования у пациенток 1-й группы достоверно чаще встречались субинволюция матки, послеродовый эндометрит, расхождения

швов на промежности, серомы и гематомы швов после операции кесарево сечение, а также воспаление щитовидной железы в послеродовом периоде (табл. 2).

У женщин с ЖДА (1-я и 2-я группы) по сравнению с группой контроля, достоверно чаще помимо вышеуказанных изменений отмечались инфекции молочной железы и мочевых путей.

Выявленные изменения подтверждают данные литературы о ЖДА рожениц как предрасполагающем факторе для реализации инфекционных осложнений, усугубляющемся негативным влиянием вирусной инфекции, в т. ч. COVID-19 [16–18].

Как видно из представленных данных, при микробиологическом исследовании (табл. 3) отделяемого половых органов у пациенток с ЖДА имелись выраженные нару-

шения биоценоза влагалища, что согласуется с имеющимся литературным данными [2, 19, 20].

Наиболее часто в основной группе был обнаружен *Streptococcus agalactiae* (43,3%), *Candida albicans* (43,3%) и *Gardnerella vaginalis* (46,6%). *Klebsiella pneumonia* была выделена в 6,6% случаев только в группе 1. В группе сравнения наиболее часто определялась *Candida albicans* (53,3%), чуть реже встречались *Staphylococcus aureus* и *Gardnerella vaginalis* – оба по 33,3%.

Снижение представителей нормальной микрофлоры позволяет говорить о наличии дисбиотических сдвигов у всех родильниц на фоне ЖДА, что является благоприятным фоном для развития инфекционно-воспалительных заболеваний послеродового периода [3, 21, 22].

Не стало находкой и то, что наиболее выраженные дисбиотические изменения микрофлоры влагалища были отмечены у пациенток с ЖДА после перенесенной инфекции COVID-19 [23–26].

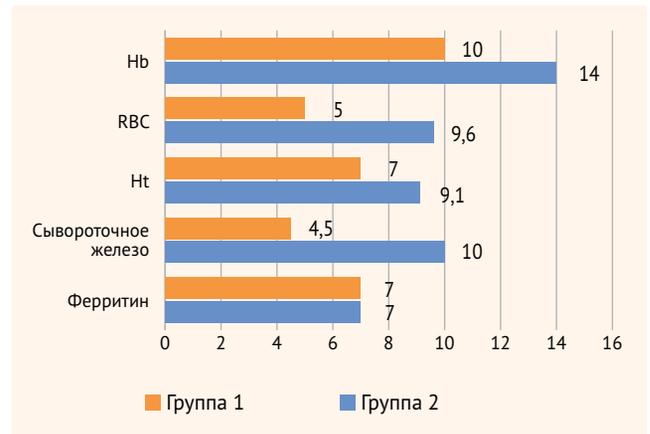
Для коррекции ЖДА в основной группе и группе сравнения был использован антианемический препарат Сорбифер Дурулес, содержащий железо-II-сульфат в количестве, эквивалентном 100 мг железа, и аскорбиновую кислоту (витамин С) в количестве, эквивалентном 60 мг сухого вещества. Показанием для назначения препарата является лечение и профилактика ЖДА, в т. ч. при беременности и в период грудного вскармливания, что дало возможность остановить свой выбор на назначении этого препарата женщинам с легкой степенью ЖДА в послеродовом периоде [27]. Важным преимуществом при выборе препарата стала технология Дурулес, обеспечивающая постепенное замедленное высвобождение активного компонента, что позволяет минимизировать вероятность нежелательных явлений и повысить приверженность пациенток к проводимой терапии. Особое покрытие предотвращает растворение таблетки в желудке, равномерное высвобождение препарата начинается происходить только в кишечнике. Поступление лекарственного препарата в кровь происходит в течение 6 ч [28, 29]. Входящая в состав аскорбиновая кислота также улучшает всасывание железа в кишечнике на 30%, что повышает биодоступность препарата и положительно сказывается на темпах прироста железа [29].

Препарат назначался в лечебной дозировке по 1 табл. 2 раза в день в течение 8 нед. Параллельно проводилась коррекция выявленных инфекционно-воспалительных нарушений, санация влагалища, при необходимости антибактериальная терапия.

Прирост среднего значения концентрации Hb и ферритина по отношению к исходному спустя 8 нед. на фоне лечения препаратом Сорбифер Дурулес оказался достоверно выше у пациенток группы сравнения, не болевших COVID-19, что еще раз подтверждает глубину нарушений метаболизма железа на фоне инфекционного процесса и совпадает с данными проведенных ранее исследований<sup>2</sup> (рис.1) [4, 5, 30].

● **Рисунок 1.** Гематологические показатели на фоне лечения препаратом Сорбифер Дурулес (через 4 нед.)

● **Figure 1.** Hematological findings in the course of the treatment with Sorbifer Durules (after 4 weeks)



● **Рисунок 2.** Показатели соматического и гинекологического статуса родильниц на фоне лечения препаратом Сорбифер Дурулес (через 4 нед.)

● **Figure 2.** Indicators of the somatic and gynecological status of puerperas receiving Sorbifer Durules (after 4 weeks)



Оценка соматического и гинекологического статуса родильниц показала, что через 4 нед. лечения препаратом Сорбифер Дурулес совместно с этиопатогенетической терапией практически все клинические симптомы инфекционно-воспалительных изменений были купированы, кроме острого тиреоидита и дисбиоза влагалища в группе 1 (рис. 2). Пациентки, переболевшие COVID-19, требовали более длительного назначения системных мета-, про- и симбиотиков для коррекции дисбиотического состояния организма, вызванного новой коронавирус-

<sup>2</sup> Rehabilitation considerations during the COVID-19 outbreak, 2020. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/searo/ncd/rehabilitation-considerations-during-the-covid-19-outbreak>.

ной инфекцией, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [4, 5, 15, 31, 32].

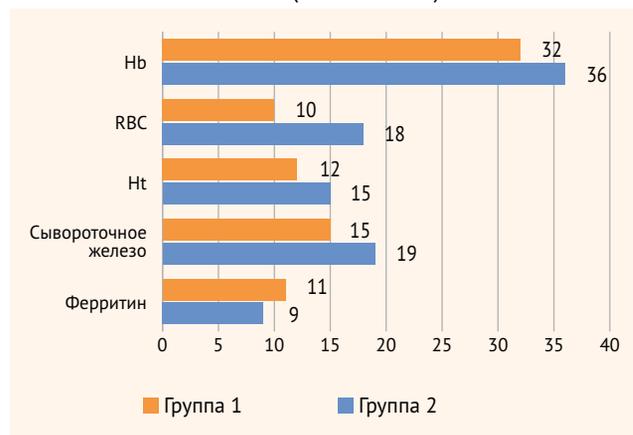
Все анализируемые показатели через 8 нед. терапии достигли нормативных значений, темпы прироста в обеих группах практически сравнялись (рис. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования было выявлено, что новая коронавирусная инфекция, перенесенная в период гестации, является отягощающим фактором течения ЖДА и увеличивает риск развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде. Выявленные нарушения микробиоты влагалища у пациенток с анемией, позволяют говорить о неблагоприятном фоне для реализации инфекционных осложнений и поиска путей для своевременной адекватной коррекции диагностированных нарушений и дефицита железа [33–37]. Наиболее выраженные изменения и высокий процент послеродовых изменений имели место у родильниц с анемией, перенесших в период гестации COVID-19. Комбинированный антианемический препарат сульфата железа и аскорбиновой кислоты Сорбифер Дурулес продемонстрировал хорошие результаты по коррекции дефицита железа и соматического статуса через 4 нед. терапии. Нормализация всех имеющих отклонений была достигнута через 8 нед. лечения. Высокая биодоступность комбинации сульфата железа

● **Рисунок 3.** Гематологические показатели на фоне лечения препаратом Сорбифер Дурулес (через 8 нед.) (%)

● **Figure 3.** Hematological findings in the course of the treatment with Sorbifer Durules (after 8 weeks)



и аскорбиновой кислоты в препарате Сорбифер Дурулес обеспечили высокий темп прироста гемоглобина и восстановления гематологических показателей [27–29], что делает эту комбинацию целесообразной к использованию в качестве препарата первого выбора для профилактики и лечения ЖДА как у беременных пациенток, так и у пациенток в послеродовом периоде.

Поступила / Received 25.02.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2022  
Принята в печать / Accepted 12.03.2022

## Список литературы / References

- Тютюнник В.Л., Виноградова М.А., Кан Н.Е. Диагностика, профилактика и терапия железодефицитных состояний у беременных: взгляд акушера-гинеколога и гематолога. *Акушерство и гинекология*. 2021;(3):10–16. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/DIAGNOSTIKA-PROFILAKTIKA-I-TERAPIYA-JELEZODEFICITNYH-SOSTOYANIY-U-BEREMENNYH-VZGLYAD-AKUSHERA-GINEKOLOGA-I-GEMATOLOGA.html>. Tyutyunnik V.L., Vinogradova M.A., Kan N.E. Diagnosis, prevention and therapy of iron deficiency conditions in pregnant women: obstetrician-gynecologist and hematologist's views. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(3):10–16. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/DIAGNOSTIKA-PROFILAKTIKA-I-TERAPIYA-JELEZODEFICITNYH-SOSTOYANIY-U-BEREMENNYH-VZGLYAD-AKUSHERA-GINEKOLOGA-I-GEMATOLOGA.html>.
- Якунина Н.А., Зайдиева З.С. Дефицит железа у беременных – проблема, не теряющая своей актуальности. *Медицинский совет*. 2012;(7):56–60. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/defitsit-zheleza-u-beremennyh-problema-ne-teryayuschaya-svoey-aktualnosti>. Yakunina N.A., Zaydieva Z.S. Iron deficiency in pregnant women: a problem appears especially relevant today. *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(7):56–60. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/defitsit-zheleza-u-beremennyh-problema-ne-teryayuschaya-svoey-aktualnosti>.
- Napolitano M., Dolce A., Celenza G., Grandone E., Perilli M.G., Siragusa S. et al. Iron-dependent erythropoiesis in women with excessive menstrual blood loss and women with normal menses. *Ann Hematol*. 2014;93(4):557–563. <https://www.doi.org/10.1007/s00277-013-1901-3>.
- 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>. 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. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(5):644–655. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>.
- 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>. Adamyan L.V., Aznaurova Ya.B., Filippov O.S. COVID-19 and women's health (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):6–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2020260216>.
- Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K., Lim L.M., Li S., Biswas A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521–531. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>.
- Poon L.C., Yang H., Dumont S., Lee J.C.S., Copel J.A., Danneels L. et al. ISUOG Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals – an update. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(6):848–862. <https://doi.org/10.1002/uog.22061>.
- Peng Z., Wang J., Mo Y., Duan W., Xiang G., Yi M. et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: a case report. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):818–820. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.04.004>.
- Радзинский В.Е., Соловьёва А.В., Федотов Н.Г. Анемизирующий синдром у современных женщин – нерешенная мировая проблема. *Доктор.Ру*. 2020;19(8):20–24. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-20-24>. Radzinsky V.E., Solovyeva A.V., Fedotov N.G. The Anemia Syndrome in Contemporary Women: an Unsolved Worldwide Problem. A Therapeutic Approach. *Doktor.Ru*. 2020;19(8):20–24. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-20-24>.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В., Кан Н.Е. и др. *Септические осложнения в акушерстве: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2017. 63 с. Режим доступа: <https://isma-ivanovo.ru/attachments/20383>. Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Gelfand B.R., Kulikov A.V., Kan N.E. et al. *Septic complications in obstetrics: clinical guidelines (treatment protocol)*. Moscow; 2017. 63 p. (In Russ.) Available at: <https://isma-ivanovo.ru/attachments/20383>.
- Артымук Н.В., Белокрыницкая 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(2):6–13. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13>. Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Filippov O.S., Marochko K.V. Pregnancy course, obstetric and therapeutic tactics for novel coronavirus infection (COVID-19) in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;12(2):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13>.
- Fraser I.S., Mansour D., Breyman C., Hoffman C., Mezzacasa A., Petraglia F. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynaeco Obstet*. 2015;128(3):196–200. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25627706/>.
- Knol H.M., Mulder A.B., Bogchelman D.H., Kluin-Nelemans H.C., van der Zee A.G., Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders

- in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):202.e1–202.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.059>.
14. 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>.  
Esayan M.S., Gasanova L.G., Zaydiyeva Z.S., Bezuglova E.S. Correction of post-covid anemia in pregnant women with impaired dental health status. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(13):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-144-150>.
  15. Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. Дискуссионные вопросы рекомендаций по ведению беременных с COVID-19. *Женское здоровье и репродукция.* 2020;45(2). Режим доступа: <https://whfordoctors.ru/statyi/diskussionnye-voprosy-rekomendacij-po-vedeniju-beremennyh-s-covid-19>.  
Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Discussion issues recommendations for management of pregnant women with COVID-19. *Women's Health and Reproduction.* 2020;45(2). (In Russ.) Available at: <https://whfordoctors.ru/statyi/diskussionnye-voprosy-rekomendacij-po-vedeniju-beremennyh-s-covid-19>.
  16. Breslin N., Baptiste C., Gyamfi-Bannerman C., Miller R., Martinez R., Bernstein K. et al. Coronavirus disease 19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100118. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>.
  17. Pierce-Williams R.A.M., Burd J., Felder L., Khoury R., Bernstein P.S., Avila K. et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100134. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100134>.
  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.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>.
  19. Кравцова М. Железодефицитная анемия: аспекты лечения и профилактики в практике гинеколога. *Акушерство и гинекология.* 2019;3(17). Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/jelezodeficitnaya-anemiya-aspekty-lecheniya-i-profilaktiki-v-praktike-ginekologa.html>.  
Kravtsova M. Iron-deficiency anemia: aspects of treatment and prevention in gynecology practice. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2019;3(17). (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/jelezodeficitnaya-anemiya-aspekty-lecheniya-i-profilaktiki-v-praktike-ginekologa.html>.
  20. Галимов А.И. Инфекционно-воспалительные осложнения после экстренного кесарева сечения и принципы их профилактики. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2010;5(3):48–50. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionno-vospalitelnye-oslozhneniya-posle-ekstrennogo-kesareva-secheniya-i-printsipy-ih-profilaktiki>.  
Galimov A.I. Infectious-inflammatory complications after the emergency cesarean section and principles of their preventive maintenance. *Bashkortostan Medical Journal.* 2010;5(3):48–50. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionno-vospalitelnye-oslozhneniya-posle-ekstrennogo-kesareva-secheniya-i-printsipy-ih-profilaktiki>.
  21. Адамян Л.В., Филиппов О.С., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Брусина Е.Б., Григорьев Е.В. и др. Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве: клинические рекомендации (протокол лечения). М.: 2015. 35 с. Режим доступа: <https://www.mrckb.ru/files/gnojno-vospalitelnye-zabolevaniya-v-akusherstve.pdf>.  
Adamyan L.V., Filippov O.S., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Brusina E.B., Grigorev E.V. *Purulent-inflammatory diseases and sepsis in obstetrics: clinical guidelines (treatment protocol)*. Moscow; 2015. 35 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mrckb.ru/files/gnojno-vospalitelnye-zabolevaniya-v-akusherstve.pdf>.
  22. Brinkmann A., Röhr A.C., Köberer A., Fuchs T., Kruger W.A., König C. et al. Adequate anti-infective treatment: Importance of individual dosing and application. *Anaesthesist.* 2018;67(6):461–476. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0443-4>.
  23. Kaukonen K.-M., Bailey M., Pilcher D., Cooper D.J., Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria indefining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629–1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>.
  24. Yang Z., Wang M., Zhu Z., Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(8):1619–1622. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1759541>.
  25. 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>.
  26. Nayak A.H., Kapote D.S., Fonseca M., Chavan N., Mayekar R., Sarmalkar M., Bawa A. Impact of the coronavirus infection in pregnancy: a preliminary study of 141 patients. *J Obstet Gynaecol India.* 2020;70(4):256–261. <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01335-3>.
  27. Пескова Ю. От эффективной работы врачей первичного звена во многом зависит здоровье нации. *Акушерство и гинекология.* 2016;2(5). Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Ot-effektivnoy-raboty-vrachei-pervichnogo-zvena-vo-mnogom-zavisit-zdorove-nacii.html>.  
Peskova Yu. Health of nation largely depends on the effective performance of primary care. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2016;2(5). (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Ot-effektivnoy-raboty-vrachei-pervichnogo-zvena-vo-mnogom-zavisit-zdorove-nacii.html>.
  28. Федоров А.В., Воробьев П.А., Некрасова Н.И., Доркина А.А. Анализ врачебной практики ведения больных железодефицитной анемией в различных возрастных группах. *Клиническая геронтология.* 2005;11(10):8–14.  
Fedoruk A.V., Vorobev P.A., Nekrasova N.I., Dorkina A.A. Review of medical practice on the management of patients with iron deficiency anemia in various age groups. *Clinical Gerontology.* 2005;11(10):8–14. (In Russ.)
  29. Кабасова К.К. Применение препарата Сорбифер Дурулес при лечении железодефицитной анемии. *Вестник хирургии Казахстана.* 2012;1(29):135. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-preparata-sorbifer-durules-pri-lechenii-zhelezodefitsitnyh-anemiy>.  
Kabasova K.K. Administration of Sorbifer Durules for treating iron deficiency anemia. *Bulletin of Surgery of Kazakhstan.* 2012;1(29):135. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-preparata-sorbifer-durules-pri-lechenii-zhelezodefitsitnyh-anemiy>.
  30. Ashraf M.A., Keshavarz P., Hosseinpour P., Erfani A., Roshanshad A., Pourdast A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of pregnancy and the possibility of vertical transmission. *J Reprod Infertil.* 2020;21(3):157–168. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32685412/>.
  31. 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):100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.
  32. Alzamora M.C., Paredes T., Caceres D., Webb C.M., Valdez L.M., La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861–865. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710050>.
  33. Powers J.M., McCavit T.L., Buchanan G.R. Diagnosis and management of iron deficiency anemia: a survey of pediatric hematology/oncology specialists. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(5):842–846. <https://doi.org/10.1002/pbc.25433>.
  34. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020;323(18):1846–1848. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
  35. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S., FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2204–2208. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.079>.
  36. Liu Y., Chen H., Tang K., Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30109-2. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>.
  37. Juan J., Gil M.M., Rong Z., Zhang Y., Yang H., Poon L.C. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):15–27. <https://doi.org/10.1002/uog.22088>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – Зайдиева З.С., Меджидова М.К.  
 Написание текста – Зайдиева З.С., Меджидова М.К., Безуглова Е.С.  
 Обзор литературы – Зайдиева З.С., Безуглова Е.С.  
 Анализ материала – Безуглова Е.С., Зайдиева З.С.  
 Статистическая обработка – Зайдиева З.С., Меджидова М.К., Безуглова Е.С.

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Zulya S. Zaydieva, Marzhanat K. Medzhidova  
 Text development – Zulya S. Zaydieva, Marzhanat K. Medzhidova, Elena S. Bezuglova  
 Literature review – Zulya S. Zaydieva, Elena S. Bezuglova  
 Material analysis – Elena S. Bezuglova, Zulya S. Zaydieva  
 Statistical processing – Zulya S. Zaydieva, Marzhanat K. Medzhidova, Elena S. Bezuglova

---

**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

**Безуглова Елена Сергеевна**, врач-гематолог консультативно-диагностического отделения, Родильный дом Городской клинической больницы №40; 129336, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6; dr92helen@gmail.com

**Меджидова Маржана Капуровна**, к.м.н., врач акушер-гинеколог, заведующая консультативно-диагностическим отделением, Родильный дом Городской клинической больницы №40; 129336, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6; marzhana-m@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Zulya S. Zaydieva**, 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

**Marzhanat K. Medzhidova**, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Birth Centre of City Clinical Hospital No. 40; 6, Taymyrskaya St., Moscow, 129336, Russia; marzhana-m@yandex.ru

# Беременность, роды и перинатальные исходы при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от способа родоразрешения

Н.Ф. Хворостухина<sup>✉</sup>, Khvorostukhina-NF@yandex.ru, Н.Н. Степанова, Д.А. Новичков, Ю.В. Михайлова, О.В. Трушина, О.С. Однокозова, Н.А. Кириллова

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

## Резюме

**Введение.** Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) продолжает оставаться одной из главных причин невынашивания беременности и преждевременных родов (ПР), способствуя росту репродуктивных потерь и непосредственно отражаясь на показателях перинатальной заболеваемости и смертности.

**Цель исследования** – изучить особенности течения беременности и родов и перинатальные исходы при ИЦН в зависимости от способа родоразрешения.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй родов с диагнозом «Истмико-цервикальная недостаточность» (n = 144) за период с 2015 по 2020 г.: 1-ю группу составили 102 беременные с ИЦН, родоразрешенные через естественные родовые пути (70,8%), 2-ю – 42 женщины с ИЦН, роды которых завершились операцией кесарева сечения (29,2%). В группы контроля вошли пациентки с одноплодной неосложненной беременностью, которая завершилась срочными родами через естественные родовые пути (3-я, n = 96) и путем операции кесарева сечения (4-я, n = 58). Подробно изучены анамнестические данные, особенности течения беременности и родов и перинатальные исходы. Статистический анализ проведен с использованием программ Excel MS Office Professional и STATISTICA 7.0.

**Результаты и обсуждение.** ИЦН чаще встречается у повторнородящих женщин с плодом мужского пола, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, сопутствующей экстрагенитальной патологией, в возрасте старше 30 лет. При ПР на фоне ИЦН преобладает консервативное ведение родового акта (70,8%) (p < 0,001). Выбор метода родоразрешения при ИЦН определяют срок гестации, состояние плода, возникновение urgentных акушерских осложнений и преждевременный разрыв плодных оболочек. При ИЦН превалирует рождение детей в состоянии асфиксии (p < 0,001). При оперативном родоразрешении повышается вероятность диагностики асфиксии легкой степени (в 1,3 раза) и респираторного дистресс-синдрома (в 2 раза). При консервативном ведении родов на фоне ИЦН у новорожденных значительно возрастает (в 5 раз) частота церебральной ишемии I степени (p < 0,001).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования еще раз подтвердили весомое значение ИЦН в реализации ПР, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы для повышения качества оказания помощи беременным и улучшения перинатальных исходов.

**Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды, способ родоразрешения, перинатальные исходы, заболеваемость новорожденных

**Для цитирования:** Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Новичков Д.А., Михайлова Ю.В., Трушина О.В., Однокозова О.С., Кириллова Н.А. Беременность, роды и перинатальные исходы при истмико-цервикальной недостаточности в зависимости от способа родоразрешения. *Медицинский совет.* 2022;16(5):86–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-86-94>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in isthmio-cervical insufficiency, depending on the method of delivery

Nataliya F. Khvorostukhina<sup>✉</sup>, Khvorostukhina-NF@yandex.ru, Natalya N. Stepanova, Denis A. Novichkov, Julia V. Mikhailova, Oksana V. Trushina, Oksana S. Odnokozova, Natalya A. Kirillova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

## Abstract

**Introduction.** Isthmic-cervical insufficiency (ICI) continues to be one of the main causes of miscarriage and premature birth (PB), contributing to the growth of reproductive losses and directly affecting the indicators of perinatal morbidity and mortality.

**Objective of the study** – to study the features of the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in ICI, depending on the method of delivery.

**Material and methods.** A retrospective analysis of birth histories (n = 144) with a diagnosis of Isthmic-cervical insufficiency was carried out, for the period from 2015 to 2020. 102 pregnant women who delivered through the natural birth canal (70.8%) made up group 1, and 42 women whose births ended with cesarean section (29.2%) made up group 2. The control groups included patients with a singleton uncomplicated pregnancy, which ended with an emergency delivery through the natural birth canal (group 3 – n = 96) and by cesarean section (group 4 – n = 58). Anamnestic data, peculiarities of the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes were studied in detail. Statistical analysis was carried out using the programs Excel MS Office Professional and STATISTICA 7.0.

**Results and discussion.** ICI is more common in repeat-bearing women with a male fetus ( $p < 0.001$ ), with a burdened obstetric and gynecological history, concomitant extragenital pathology, over the age of 30 years. In PB, conservative management of the birth act prevails against the background of ICI (70.8%) ( $p < 0.001$ ). The choice of delivery method in ICI determines the gestation period, fetal condition, the occurrence of urgent obstetric complications and premature rupture of fetal membranes. With ICI, the birth of children in a state of asphyxia prevails ( $p < 0.001$ ). With operative delivery, the probability of diagnosing mild asphyxia (1.3 times) and respiratory distress syndrome (2 times) increases. With conservative management of childbirth against the background of ICI in newborns, the frequency of grade I cerebral ischemia increases significantly (by 5 times) ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The results of the study once again confirmed the significant importance of the ICI in the implementation of PB, which dictates the need for further study of this problem to improve the quality of care for pregnant women and improve perinatal outcomes.

**Keywords:** isthmic-cervical insufficiency, premature birth, method of delivery, perinatal outcomes, morbidity of newborns

**For citation:** Khvorostukhina N.F., Stepanova N.N., Novichkov D.A., Mikhailova J.V., Trushina O.V., Odnokozova O.S., Kirillova N.A. Pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in isthmic-cervical insufficiency, depending on the method of delivery. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(5):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-86-94>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) продолжает оставаться одной из главных причин невынашивания беременности и преждевременных родов (ПР), способствуя росту репродуктивных потерь и непосредственно отражаясь на показателях перинатальной заболеваемости и смертности [1–4]. По данным литературных источников частота ИЦН варьирует от 15 до 40% [5, 6]. Весомое значение в развитии данной патологии принадлежит органическим и функциональным изменениям шейки матки [7–9]. В то же время некоторые ученые указывают на немаловажную роль генетических факторов при формировании ИЦН в связи с распространением недифференцированных форм дисплазии среди женщин репродуктивного возраста [10, 11].

Как известно, диагноз ИЦН устанавливается на основании совокупности результатов гинекологического и трансвагинального ультразвукового исследований (укорочение длины шейки матки менее чем 25 мм и (или) расширение цервикального канала более чем 10 мм на всем протяжении) при отсутствии признаков угрожающего выкидыша или ПР до 37 нед. гестации [12]. А к основным методам лечения ИЦН в соответствии с современными клиническими рекомендациями относят комбинацию акушерского разгружающего пессария или серкляжа с препаратами прогестерона [12]. Следует признать, что, несмотря на большое количество проводимых в последние годы исследований, посвященных ранней диагностике и изучению эффективности использования различных способов коррекции ИЦН [13–16], проблема ведения пациенток с данной акушерской патологией не теряет своей актуальности [17, 18]. Существует мнение, что своевременное выполнение операции кесарева сечения

(КС) при ряде urgentных акушерских ситуаций позволяет улучшить перинатальные исходы, снижая заболеваемость и смертность новорожденных [19–22]. При этом в доступной литературе мы не нашли работ касательно тактики родоразрешения при ИЦН и ее влияния на исходы гестации и состояние здоровья детей.

**Цель исследования** – изучить особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы при ИЦН в зависимости от способа родоразрешения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели был проведен ретроспективный анализ историй родов с подтвержденным диагнозом «Истмико-цервикальная недостаточность» (n = 144) и срочных родов с неосложненным течением гестации (группы контроля) (n = 154) за период с 2015 по 2020 г. на лечебной базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского (Перинатальный центр ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №8»). Работа выполнена после одобрения этическим комитетом и получения добровольного информированного согласия женщин. Всего за 6 лет, по нашим данным, зафиксировано 144 наблюдения госпитализации женщин с ИЦН, одноплодная беременность которых во всех случаях закончилась преждевременными родами (ПР). В зависимости от способа родоразрешения контингент беременных с ИЦН был разделен на две группы: 1-ю составили 102 беременные, родоразрешенные через естественные родовые пути (70,8%), 2-ю – 42 женщины, роды которых завершились операцией КС (29,2%). Критериями включения в 1-ю и 2-ю группы являлись: одноплодная беремен-

ность при сроках гестации 22,1–40 нед., диагностические критерии ИЦН. Дополнительными критериями включения в группы контроля стали: одноплодная неосложненная беременность без признаков ИЦН, завершившаяся срочными родами через естественные родовые пути (3-я группа,  $n = 96$ ) и путем операции КС (4-я группа,  $n = 58$ ). Критерии исключения из исследования: многоплодная беременность, наличие врожденных аномалий развития плода. Статистический анализ проведен с использованием программ Excel MS Office Professional и STATISTICA 7.0. Результаты представляли в виде абсолютных и относительных частот наблюдений ( $n$ , %). Связь между двумя качественными признаками оценивали по критерию  $\chi^2$  Фишера, статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа данных по Перинатальному центру за 6-летний период было установлено, что возраст беременных с ИЦН варьировал от 18 до 46 лет, при этом и в 1-й, и во 2-й группе суммарно чаще встречались пациентки старше 30 лет при отсутствии статистической значимости межгрупповых параметров (табл. 1), в то время как в контрольных группах (3-я и 4-я) существенно преобладали беременные в возрасте до 25 лет. Независимо от метода родоразрешения во всех группах преобладали повторнородящие женщины: в 1-й группе – в 1,4 ( $p = 0,01$ ), во 2-й – в 2,2 ( $p < 0,001$ ), в 3-й – в 1,6 ( $p = 0,002$ ), в 4-й – в 2 раза ( $p < 0,001$ ). Однако отягощенный акушерский анамнез с большей частотой прослеживался у беременных с ИЦН: аборт и ПР фиксировались в 1-й и 2-й группах практически в каждом втором наблюдении (табл. 1). Также обращает на себя внимание высокий удельный вес перенесенных гинекологических заболеваний у беременных с ИЦН (более 90%), которые чаще были представлены доброкачественной цервикальной патологией в виде эктропиона шейки матки и эндоцервицита, а также хроническими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов, что имело значимые различия с полученными результатами исследуемых показателей в контрольных 3-й и 4-й группах (табл. 1). При этом частота выявления генитальной патологии во 2-й группе незначительно превышала аналогичные параметры 1-й группы, что исключает возможность влияния данного фактора на выбор метода родоразрешения при ИЦН (табл. 1).

Кроме того, несмотря на большое разнообразие различных экстрагенитальных заболеваний у беременных с ИЦН, мы также не обнаружили их существенного влияния на выбор акушерской тактики при родоразрешении (табл. 1). Удельный вес сопутствующих соматических заболеваний в 1-й и 2-й группах статистически значимо превышал аналогичные значения параметров в группах контроля. Среди сопутствующей патологии у беременных с ИЦН с большей частотой выявлялись вегетососудистая дистония и ожирение (более чем у половины пациенток), миопия (40%), патология щитовидной железы (в 1-й груп-

пе – в каждом 3-м случае, во 2-й – в каждом 4-м), а очаги хронической инфекции констатировались у беременных 1-й и 2-й групп практически с одинаковой частотой (хронический гастрит у каждой 4-й женщины, а пиелонефрит – у каждой 5-й) (табл. 1).

Используемые методы лечения ИЦН соответствовали современным клиническим рекомендациям. Предпочтение в обеих группах отдавалось акушерскому пессарию: 1-я группа –  $n = 69$  (67,6%), 2-я группа –  $n = 30$  (71,4%),  $p = 0,66$ , серкляжный шов на шейку матки был наложен у 33 (32,4%) и 12 (28,6%) соответственно, а препараты прогестерона назначались во всех случаях.

Детальное изучение особенностей течения настоящей беременности в сравнении с данными контрольных групп показало значимое увеличение частоты развития многих осложнений гестации при ИЦН, которые, в свою очередь, в большинстве наблюдений не оказывали выраженного влияния на выбор метода родоразрешения (табл. 2). Несколько чаще в 1-й группе фиксировались признаки угрожающего прерывания беременности, гестационной артериальной гипертензии и гестационного сахарного диабета. В то же время во 2-й группе у большего числа женщин при отсутствии статистической разницы с показателями 1-й группы беременность протекала на фоне острых респираторных вирусных инфекций, дисбиоза влагалища, кольпита и осложнялась нарушениями маточно-плацентарного кровотока (табл. 2). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, выявленная только у пациенток 2-й группы, являлась абсолютным показанием к операции КС, что имело статистическую разницу по частоте встречаемости данного осложнения гестации с аналогичными параметрами в 1-й и 4-й группах. Удельный вес преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) в 1-й группе в 3 раза превышал данный показатель в 3-й контрольной группе, а факт констатации ПРПО при ИЦН статистически значимо (в 2,7 раза,  $p = 0,01$ ) повышал вероятность родоразрешения беременных с ИЦН через естественные родовые пути. В то время как в контрольных группах мы не выявили статистически значимого влияния ПРПО при доношенном сроке гестации на выбор акушерской тактики ( $p = 0,08$ ).

Необходимо подчеркнуть, что, по нашим данным, несмотря на досрочное завершение беременности, осложненной ИЦН, во всех наблюдениях, экстремально ранние ПР в сроки 22–27,6 нед. не были зафиксированы ни в одной из групп. Вместе с тем суммарно удельный вес родоразрешения беременных с ИЦН через естественные родовые пути существенно превышал (в 2,4 раза) частоту выполнения КС ( $p < 0,001$ ). При этом оперативное родоразрешение статистически значимо возрастало при ранних ПР (28–31,6 нед. – в 2,5 раза,  $p < 0,001$ ), а при поздних ПР увеличивалась частота консервативных родов (34–36,6 нед. – в 2,6 раза,  $p < 0,001$ ) (табл. 2). Показаниями к операции КС во 2-й группе являлись: сочетание ранних ПР с рубцом на матке после предыдущих операций ( $n = 22$  (52,4%)), дистресс-синдром плода ( $n = 10$  (23,8%)), начало родов при неправильном положении (поперечное или косое) и (или) тазовом предлежании плода

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

| Параметры   | Группы беременных |              |              |              | $p^{1-2*}$ | $p^{1-3**}$ | $p^{2-4***}$ |
|---|-------------------|--------------|--------------|--------------|------------|-------------|--------------|
|   | 1-я (n = 102)     | 2-я (n = 42) | 3-я (n = 96) | 4-я (n = 58) |            |             |              |
|   | n (%)             | n (%)        | n (%)        | n (%)        |            |             |              |
| <b>Распределение беременных по возрасту</b>             |                   |              |              |              |            |             |              |
| 18–25 лет   | 12 (11,8)         | 5 (11,9)     | 35 (36,5)    | 20 (34,5)    | 0,98       | < 0,001     | 0,01         |
| 26–30 лет   | 36 (35,3)         | 12 (28,6)    | 47 (49,0)    | 26 (44,8)    | 0,44       | 0,05        | 0,10         |
| 31–40 лет   | 45 (44,1)         | 25 (59,5)    | 14 (14,5)    | 12 (20,7)    | 0,09       | < 0,001     | < 0,001      |
| 41–46 лет   | 7 (6,9)           | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,08       | 0,01        | 1,0          |
| <b>Особенности акушерско-гинекологического анамнеза</b> |                   |              |              |              |            |             |              |
| Первородящие  | 42 (41,2)         | 13 (31,0)    | 37 (38,5)    | 19 (32,8)    | 0,82       | 0,71        | 0,85         |
| Повторнородящие   | 60 (58,8)         | 29 (69,0)    | 59 (61,5)    | 39 (67,2)    | 0,25       | 0,71        | 0,85         |
| Преждевременные роды в анамнезе                         | 42 (41,2)         | 24 (57,1)    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,81       | < 0,001     | < 0,001      |
| Аборты/выкидыши   | 54 (52,9)         | 21 (50,0)    | 8 (8,3)      | 2 (3,5)      | 0,75       | < 0,001     | < 0,001      |
| Доброкачественная цервикальная патология                | 48 (47,1)         | 27 (64,3)    | 7 (7,3)      | 5 (8,6)      | 0,06       | < 0,001     | < 0,001      |
| Хронический сальпингофорит                              | 27 (26,5)         | 13 (31,0)    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,59       | < 0,001     | < 0,001      |
| Миома матки   | 12 (11,8)         | 7 (16,7)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,43       | < 0,001     | 0,002        |
| Новообразования яичников                                | 16 (15,7)         | 10 (23,8)    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,25       | < 0,001     | < 0,001      |
| Нарушения менструального цикла                          | 12 (11,8)         | 5 (11,9)     | 2 (2,1)      | 1 (1,7)      | 0,98       | 0,01        | 0,04         |
| <b>Сопутствующие экстрагенитальные заболевания</b>      |                   |              |              |              |            |             |              |
| Вегетососудистая дистония                               | 62 (60,8)         | 32 (76,2)    | 4 (4,2)      | 2 (3,5)      | 0,08       | < 0,001     | < 0,001      |
| Хроническая артериальная гипертензия                    | 12 (11,8)         | 6 (14,3)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,68       | < 0,001     | 0,003        |
| Ожирение  | 50 (49,0)         | 22 (52,4)    | 10 (10,4)    | 3 (5,2)      | 0,71       | < 0,001     | < 0,001      |
| Первичный гипотиреоз                                    | 35 (34,3)         | 10 (23,8)    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,22       | < 0,001     | < 0,001      |
| Хронический пиелонефрит                                 | 21 (20,6)         | 7 (16,7)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,59       | < 0,001     | 0,002        |
| Хронический гастрит                                     | 24 (23,5)         | 10 (23,8)    | 5 (5,2)      | 1 (1,7)      | 0,92       | < 0,001     | < 0,001      |
| Хронический панкреатит                                  | 7 (6,9)           | 3 (7,1)      | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,95       | 0,01        | 0,04         |
| Миопия  | 40 (39,2)         | 17 (40,5)    | 6 (6,3)      | 4 (6,9)      | 0,89       | < 0,001     | < 0,001      |

\* – уровень значимости связи между показателями 1-й и 2-й групп.

\*\* – уровень значимости связи между показателями 1-й и 3-й групп.

\*\*\* – уровень значимости связи между показателями 2-й и 4-й групп.

(n = 7 (16,7%)), преждевременная отслойка плаценты (n = 3 (7,1%)). В контрольной 4-й группе КС при доношенном сроке гестации было выполнено по поводу рубца на матке (n = 39 (67,2%)), отсутствия эффекта лечебных мероприятий при ПРПО и незрелой шейке матки (n = 12 (20,7%)), дистресс-синдрома плода (n = 7 (12,1%)).

Уникальные данные были получены нами при оценке параметров новорожденных в группах (табл. 3). Сравнительный анализ половой принадлежности младенцев наглядно демонстрировал увеличение риска развития ИЦН у беременных при вынашивании мальчиков в 1,5 раза по отношению к показателям контрольных 3-й и 4-й групп. При срочных родах независимо от спосо-

ба родоразрешения распределение новорожденных по гендерному признаку было равномерным при отсутствии значимой разницы параметров – количества мальчиков и девочек в каждой контрольной группе. В то же время при ИЦН удельный вес младенцев мужского пола существенно превышал показатели рожденных девочек (1-я группа – в 2,5 раза,  $p < 0,001$ ; 2-я группа – в 5 раз,  $p < 0,001$ ), при этом пол плода не оказывал существенного влияния на выбор метода родоразрешения ( $p = 0,14$ ).

В большинстве случаев и в 1-й, и во 2-й группах имело место рождение детей в состоянии асфиксии ( $p < 0,001$ ), что имело значимые различия с данными 3-й и 4-й групп контроля (табл. 3).

● **Таблица 2.** Течение беременности и родоразрешение в группах  
 ● **Table 2.** The course of pregnancy and delivery in groups

| Параметры   | Группы беременных |              |              |              | $p^{1-2^*}$ | $p^{1-3^{**}}$ | $p^{2-4^{***}}$ |
|---|-------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|----------------|-----------------|
|   | 1-я (n = 102)     | 2-я (n = 42) | 3-я (n = 96) | 4-я (n = 58) |             |                |                 |
|   | n (%)             | n (%)        | n (%)        | n (%)        |             |                |                 |
| <b>Особенности течения беременности</b>                   |                   |              |              |              |             |                |                 |
| Угроза прерывания беременности                            | 40 (39,2)         | 12 (28,6)    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,23        | < 0,001        | < 0,001         |
| Нарушения маточно-плацентарного кровотока                 | 26 (25,5)         | 15 (35,7)    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,22        | < 0,001        | < 0,001         |
| Гестационная артериальная гипертензия                     | 14 (13,7)         | 2 (4,8)      | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,12        | < 0,001        | 0,09            |
| Гестационный сахарный диабет                              | 21 (20,6)         | 5 (11,9)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,22        | < 0,001        | 0,01            |
| Преждевременный разрыв плодных оболочек                   | 33 (32,4)         | 5 (11,9)     | 10 (10,4)    | 12 (20,7)    | 0,01        | < 0,001        | 0,25            |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты | 0 (0,0)           | 3 (7,1)      | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,007       | 1,0            | 0,04            |
| Острые респираторные вирусные заболевания                 | 59 (57,8)         | 30 (71,4)    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,13        | < 0,001        | < 0,001         |
| Дисбиоз влагалища   | 52 (51,0)         | 25 (59,5)    | 4 (4,2)      | 3 (5,2)      | 0,35        | < 0,001        | < 0,001         |
| Кольпит   | 45 (44,1)         | 20 (47,6)    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,70        | < 0,001        | < 0,001         |
| <b>Сроки родоразрешения</b>                               |                   |              |              |              |             |                |                 |
| 28–31,6 недель  | 24 (23,5)         | 25 (59,5)    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | < 0,001     | < 0,001        | < 0,001         |
| 32–33,6 недель  | 28 (27,5)         | 9 (21,4)**** | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,45        | < 0,001        | < 0,001         |
| 34–36,6 недель  | 50 (49,0)****     | 8 (19,1)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | < 0,001     | < 0,001        | < 0,001         |
| 37–40,6 недель  | 0 (0,0)           | 0 (0,0)      | 96 (100)**** | 58 (100)**** | 1,0         | < 0,001        | < 0,001         |

\* – уровень значимости связи между показателями 1-й и 2-й групп.

\*\* – уровень значимости связи между показателями 1-й и 3-й групп.

\*\*\* – уровень значимости связи между показателями 2-й и 4-й групп.

\*\*\*\* – статистическая значимость показателей в одной группе в сравнении с предыдущим сроком гестации ( $p < 0,001$ ).

● **Таблица 3.** Анализ перинатальных исходов в группах  
 ● **Table 3.** Analysis of perinatal outcomes in groups

| Параметры   | Группы беременных |               |              |              | $p^{1-2^*}$ | $p^{1-3^{**}}$ | $p^{2-4^{***}}$ |
|---|-------------------|---------------|--------------|--------------|-------------|----------------|-----------------|
|   | 1-я (n = 102)     | 2-я (n = 42)  | 3-я (n = 96) | 4-я (n = 58) |             |                |                 |
|   | n (%)             | n (%)         | n (%)        | n (%)        |             |                |                 |
| <b>Характеристика новорожденных в зависимости от пола</b> |                   |               |              |              |             |                |                 |
| Мальчики  | 73 (71,6)         | 35 (83,3)     | 47 (49,0)    | 32 (55,2)    | 0,14        | 0,002          | 0,004           |
| Девочки   | 29 (28,4)****     | 7 (16,7)****  | 49 (51,0)    | 26 (44,8)    | 0,14        | 0,002          | 0,004           |
| <b>Оценка новорожденных по шкале Апгар</b>                |                   |               |              |              |             |                |                 |
| 8–9 баллов  | 26 (25,5)         | 5 (11,9)      | 90 (93,8)    | 51 (87,9)    | 0,07        | < 0,001        | < 0,001         |
| 6–7 баллов (асфиксия легкой степени)                      | 71 (69,6)****     | 37 (88,1)**** | 9 (9,4)****  | 7 (12,1)**** | 0,02        | < 0,001        | < 0,001         |
| 4–5 баллов (асфиксия средней степени тяжести)             | 5 (4,9)****       | 0 (0,0)       | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,15        | 0,03           | 1,0             |
| <b>Заболеваемость новорожденных</b>                       |                   |               |              |              |             |                |                 |
| Недостаточность питания и замедление роста                | 40 (39,2)         | 10 (23,8)     | 2 (2,1)      | 1 (1,7)      | 0,08        | < 0,001        | < 0,001         |
| Респираторный дистресс-синдром                            | 26 (25,5)         | 22 (52,4)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,002       | < 0,001        | < 0,001         |
| Церебральная ишемия I степени                             | 84 (82,4)         | 7 (16,7)      | 0 (0,0)      | 1 (1,7)      | < 0,001     | < 0,001        | 0,01            |
| Церебральная ишемия II степени                            | 7 (6,9)           | 2 (4,8)       | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,64        | 0,01           | 0,09            |
| Внутриутробная пневмония                                  | 33 (32,4)         | 11 (26,2)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)      | 0,47        | < 0,001        | < 0,001         |

\* – уровень значимости связи между показателями 1-й и 2-й групп.

\*\* – уровень значимости связи между показателями 1-й и 3-й групп.

\*\*\* – уровень значимости связи между показателями 2-й и 4-й групп.

\*\*\*\* – статистическая значимость показателей в одной группе в сравнении с предыдущим сроком гестации ( $p < 0,001$ ).

При этом частота диагностики легкой степени асфиксии новорожденных у женщин с ИЦН после операции КС (2-я группа) значительно превышала (в 1,3 раза) аналогичный показатель при ИЦН и консервативном родоразрешении ( $p = 0,02$ ), а асфиксия средней степени тяжести была констатирована только во 1-й группе. Высокую оценку по шкале Апгар на 1-й минуте значительно чаще получали младенцы в контрольных 3-й и 4-й группах. При ИЦН оценку в 8–9 баллов в 2 раза чаще, но при отсутствии статистической разницы значений с данными 2-й группы ( $p = 0,07$ ) имели новорожденные при естественном родоразрешении (1-я группа – 25,5%), что, по нашему мнению, можно объяснить превалированием в этой группе женщин с большим сроком гестации на момент родов.

При изучении заболеваемости новорожденных (табл. 3) у пациенток с ИЦН прослежено возрастание всех параметров в сравнении с контрольными данными (группы 3 и 4). В 1-й группе установлено значительное увеличение числа детей с церебральной ишемией I степени (в 5 раз по отношению к показателю 2-й группы;  $p < 0,001$ ). Во 2-й группе статистически значимо в сравнении с данными 1-й группы возростала лишь вероятность развития респираторного дистресс-синдрома, обусловленного, по нашему мнению, в большей степени недоношенностью новорожденных (в 2 раза;  $p = 0,002$ ). В то же время частота младенцев с низкой массой тела, внутриутробной пневмонией и церебральной ишемией II степени в группе женщин с ИЦН после родоразрешения через естественные родовые пути незначительно превышала аналогичные показатели группы пациенток после КС (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, к факторам риска развития ИЦН, помимо органических и функциональных изменений шейки матки [23–26], относят воспалительные заболевания женских половых органов, сердечно-сосудистую патологию и ожирение [27–30], что подтверждается и результатами нашего исследования. Цервикальная патология в виде эктропиона шейки матки и эндоцервицита выявлялась у каждой второй женщины с ИЦН, хронический сальпингоофорит – у каждой четвертой, вегетососудистая дистония имела место более чем у 60% беременных, а ожирение – у 50%. Не менее важное значение в этиологии невынашивания беременности принадлежит перенесенным в прошлом абортам и ПР [3, 31], удельный вес которых в нашем исследовании превышал 50%. В то же время в работе Е.В. Тимохиной и др. (2021) не установлено значимого влияния на частоту невынашивания беременности отягощенного акушерского анамнеза и ПР у женщин при проведении адекватной коррекции ИЦН [32].

Уникальные сведения были получены нами при изучении половой принадлежности новорожденных. Доказано, что ИЦН в 1,5 раза чаще ассоциируется с плодом мужского пола. Согласно существующим публикациям, определению роли плодового фактора в патогенезе развития различных осложнений гестации в последние годы уделяется особое внимание [33, 34], и именно

с мужским полом плода чаще ассоциируют повышение вероятности ПР [35–37].

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что, по нашим данным, выявленные сопутствующие генитальные и соматические заболевания у пациенток с ИЦН, также как и отягощенный акушерский анамнез и пол плода, не оказывали существенного влияния на выбор метода родоразрешения.

Сравнительный анализ частоты использования различных вариантов лечения ИЦН также не показал какого-либо влияния этого параметра на повышение вероятности консервативных или оперативных родов. Однако несмотря на адекватность проводимых лечебных мероприятий, все случаи госпитализации беременных с ИЦН, по нашим данным, закончились ПР, что можно объяснить особенностями маршрутизации беременных и работой Перинатального центра. При этом удельный вес родоразрешения женщин с ИЦН через естественные родовые пути в 2,4 раза превысил частоту выполнения операции КС при данной патологии.

Среди особенностей течения гестации при ИЦН на выбор акушерской тактики при родоразрешении значимое влияние оказывали: срок гестации (при ранних ПР удельный вес КС увеличивался в 2,5 раза), состояние плода (дистресс-синдром), возникновение urgentных акушерских осложнений (преждевременная отслойка плаценты) и ПРПО (повышая частоту естественного родоразрешения в 2,7 раза), что соответствует современным клиническим рекомендациям [38, 39].

Вместе с тем следует признать, что независимо от способа родоразрешения при ИЦН превалировало рождение детей в состоянии асфиксии ( $p < 0,001$ ). Асфиксия легкой степени при оценке новорожденных чаще фиксировалась после операции КС (в 1,3 раза), а асфиксия средней степени тяжести – только при родоразрешении через естественные родовые пути. Частота развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных была в 2 раза выше после операции КС, что в большей мере обусловлено превалированием в этой группе ранних ПР. Риски реализации внутриутробной инфекции у недоношенных младенцев при оперативном (26,2%) и консервативном (32,4%) родоразрешении были сопоставимы. Однако вероятность диагностики церебральной ишемии I степени у детей при родоразрешении через естественные родовые пути увеличивалась в 5 раз ( $p < 0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИЦН чаще встречается у повторнородящих женщин с плодом мужского пола, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, сопутствующей экстрагенитальной патологией, в возрасте старше 30 лет. При преждевременных родах на фоне ИЦН преобладает консервативное ведение родового акта (70,8%) ( $p < 0,001$ ). Выбор метода родоразрешения при ИЦН непосредственно определяют срок гестации, состояние плода, возникновение urgentных акушерских осложнений и ПРПО. Независимо от способа родоразрешения при ИЦН пре-

валирует рождение детей в состоянии асфиксии ( $p < 0,001$ ). При оперативном родоразрешении повышается вероятность диагностики асфиксии новорожденных легкой степени (в 1,3 раза) и респираторного дистресс-синдрома (в 2 раза). При консервативном ведении родов на фоне ИЦН у недоношенных младенцев значительно возрастает (в 5 раз) частота церебральной ишемии I сте-

пени ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения данной проблемы для повышения качества оказания помощи беременным с ИЦН и улучшения перинатальных исходов.



Поступила / Received 16.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2022

Принята в печать / Accepted 12.03.2022

## Список литературы / References

- Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Горина К.А. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента. *Медицинский оппонент*. 2018;(2):70–76. Режим доступа: <https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2018/11/МО.2.18.pdf>. Khodzhaeva Z.S., Guseynova G.E., Gorina K.A. Preterm labor: current problems of obstetrics management. *Medical Opponent*. 2018;(2):70–76. (In Russ.) Available at: <https://proffopponent.ru/wp-content/uploads/2018/11/МО.2.18.pdf>.
- Кузнецова О.В., Зарубеева Е.В. Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности. *PMЖ. Мать и дитя*. 2019;2(4):286–291. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Sovremennyy\\_vzglyad\\_na\\_problemu\\_istmiko-cervikalnoy\\_nedostatocnosti](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_istmiko-cervikalnoy_nedostatocnosti). Kuznetsova O.V., Zarubeeva E.V. Incompetent cervix: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(4):286–291. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Sovremennyy\\_vzglyad\\_na\\_problemu\\_istmiko-cervikalnoy\\_nedostatocnosti](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_istmiko-cervikalnoy_nedostatocnosti).
- Радзинский В.Е., Оразмуратов А.А., Савенкова И.В., Дамирова К.Ф., Хаддад Х. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):27–37. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>. Radzinsky V.E., Orazmuratov A.A., Savenkova I.V., Damirova K.F., Haddad H. Preterm labour: an open problem in XXI century. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;3(11):2–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>.
- Barinov S.V., Artyumuk N.V., Novikova O.N., Shamina I.V., Tirskaya Y.I., Belinina A.A. et al. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(13):2071–2079. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1656195>.
- Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А., Боровков И.М. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(2):64–69. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.064-069>. Levakov S.A., Borovkova E.I., Sheshukova N.A., Borovkov I.M. Management of patients with cervical insufficiency. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(2):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.064-069>.
- Wei M., Yang Y., Jin X., Yang J., Huang D., Zhang S. A comparison of pregnancy outcome of emergency modified transvaginal cervicoisthmoclerage performed in twin and singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(5):1197–1205. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05852-4>.
- Vink J., Feltovich N. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):106–112. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.009>.
- Манухин И.Б. Последний форпост: шейка матки как «врата» репродуктивной системы: вклад в механизм преждевременных родов. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019;(1):89–96. Режим доступа: [https://praesens.ru/files/2019/magazine/SP\\_54.pdf](https://praesens.ru/files/2019/magazine/SP_54.pdf). Manukhin I.B. The last outpost: the cervix as the “gate” of the reproductive system: a contribution to the mechanism of premature birth. The condition is getting worse. *Status Praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. 2019;(1):89–96. (In Russ.) Available at: [https://praesens.ru/files/2019/magazine/SP\\_54.pdf](https://praesens.ru/files/2019/magazine/SP_54.pdf).
- Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Михеева Ю.В. *Эктропион шейки матки*. Саратов: Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского; 2020. 144 с. Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A., Mikheeva Yu.V. *Ectropion of the cervix*. Saratov: Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 2020. 144 p. (In Russ.)
- Sundtoft I., Uldbjerg N., Steffensen R., Sommer S., Christiansen O.B. Polymorphisms in genes coding for cytokines, mannose-binding lectin, collagen metabolism and thrombophilia in women with cervical insufficiency. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(1):15–22. <https://doi.org/10.1159/000381620>.
- Селихова М.С., Костенко Т.И., Карапетян С.А. Генетические аспекты проблемы истмико-цервикальной недостаточности. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;(1):17–20. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-17-20](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-17-20). Selikhova M.S., Kostenko T.I., Karapetyan S.A. Genetic aspects of cervical insufficiency problem. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;(1):17–20. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-17-20](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-17-20).
- Тетрашвили Н.К., Долгушина Н.В., Баранов И.И., Кан Н.Е., Королев А.Ю., Пырегов А.В. и др. *Истмико-цервикальная недостаточность: клинические рекомендации*. М.; 2021. 54 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/671\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/671_1). Tetrashvili N.K., Dolgushina N.V., Baranov I.I., Kan N.E., Korolev A.Yu., Pyregov A.V. et al. *Isthmic-cervical insufficiency: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 54 p. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/671\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/671_1).
- Care A., Muller-Myhsok B., Olearo E., Todros T., Caradeux J., Goya M. et al. Should phenotype of previous preterm birth influence management of women with short cervix in subsequent pregnancy? Comparison of vaginal progesterone and Arabin pessary. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(4):529–534. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.025>.
- Szmulewicz C., Neveu M.E., Vigoureux S., Fernandez H., Capmas P. Emergency vaginal cervico-isthmoclerage. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(6):391–394. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.025>.
- Battarbee A.N., Pfister A., Manuck T.A. Suture thickness and transvaginal cervical cerclage outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2019;1(4):100056. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.100056>.
- Abdel Azim S., Wieser V., Ritter M., Tiechl J., Kroppshofer S., Widschwendter A., Fessler S. Minimally Invasive Laparoscopic Transabdominal Cerclage with a “Needle-Free” Technique: A Single-Center Experience. *Gynecol Obstet Invest*. 2021;86(1–2):81–87. <https://doi.org/10.1159/000512191>.
- Гайдуков С.Н., Либова Т.А., Резник В.А., Прохорович Т.И. Современные подходы ведения беременности и родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. *Global Reproduction*. 2021;(52):39–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46430452>. Gaydukov S.N., Libova T.A., Reznik V.A., Prokhorovich T.A. Modern approaches to the management of pregnancy and childbirth in women with isthmocervical insufficiency. *Global Reproduction*. 2021;(52):39–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46430452>.
- Wang H.L., Yang Z., Shen Y., Wang Q.L. Clinical outcome of therapeutic cervical cerclage in short cervix syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2018;53(1):43–46. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.009>.
- Ткаченко Л.В., Складановская Т.В., Костенко Т.И., Свиридова Н.И., Веровская Т.А., Бабаева Л.К. Менеджмент частоты кесарева сечения в акушерских стационарах третьего уровня и возможные пути ее снижения. *Медицинский алфавит*. 2020;(16):54–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-54-57>. Tkachenko L.V., Skladanovskaya T.V., Kostenko T.I., Sviridova N.I., Verovskaya T.A., Babaeva L.K. Management of cesarean section frequency of obstetric hospitals of third level and possible ways in reducing it. *Medical Alphabet*. 2020;(16):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-54-57>.
- Хворостухина Н.Ф., Козлова Т.У., Новичков Д.А., Бебешко О.И. Анализ эффективности и безопасности родоразрешающих операций. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10(2):346–349. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/analiz-effektivnosti-i-bezopasnosti-rodorazreshayuschih-operatsiy.pdf>. Khvorostukhina N.F., Kozlova T.U., Novichkov D.A., Bebesheko O.I. Analysis of Effectiveness and Safety of Assisted Delivery. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014;10(2):346–349. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/analiz-effektivnosti-i-bezopasnosti-rodorazreshayuschih-operatsiy.pdf>.
- Камалян С.А., Хворостухина Н.Ф., Бебешко О.И., Новичков Д.А., Наумова Е.В., Плеханов А.А. Анализ факторов риска развития угрожающей асфиксии плода при беременности и в родах. *Врач-аспирант*. 2017;(3.1):144–151. Режим доступа: <http://www.sbook.ru/vrasp/archives/va2017821.rar>. Kamalyan S.A., Khvorostukhina N.F., Bebesheko O.I., Novichkov D.A., Naumova E.V., Plekhanov A.A. Analysis of risk factors threatening asphyxia of the fetus during pregnancy and childbirth. *Postgraduate Doctor*.

- 2017;(3.1):144–151. (In Russ.) Available at: <http://www.sbook.ru/vrasp/archives/va2017821.rar>.
22. Хворостухина Н.Ф., Камалаян С.А., Новичков Д.А., Наумова Е.В. Обвитие пуповины и перинатальные исходы в зависимости от способа родоразрешения. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(6):46–52. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(6\).46-52](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(6).46-52). Khvorostukhina N.F., Kamalyan S.A., Novichkov D.A., Naumova E.V. Cord entanglement and perinatal outcomes depending on the mode of delivery. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Mediciny*. 2018;11(6):46–52. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11\(6\).46-52](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(6).46-52).
  23. Koblosh N.D. Features microecology genital tract in women of reproductive age with benign cervical pathology. *Lik Sprava*. 2015;(7-8):98–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491159/>.
  24. 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>. Mikhееva Yu.V., Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. A modern approach to the treatment of complicated ectopia of the cervix. *Obstetrics, Gynecology, and Reproduction*. 2016;10(2):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031>.
  25. Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Новые возможности комплексного лечения осложненного эктропия шейки матки. *Медицинский совет*. 2021;(13):12–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-12-22>. Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A., Stepanova N.N. New possibilities of complex treatment of cervical ectropion. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(13):12–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-12-22>.
  26. Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Курносенко И.В., Надвикова Т.В. Истмико-цервикальная недостаточность, ассоциированная с цервиковагинальными инфекциями: особенности течения беременности и перинатальные исходы. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(1):23–29. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29>. Dolgushina V.F., Alikhanova E.S., Kurnosenko I.V., Nadvikova T.V. Isthmic-cervical insufficiency associated with cervicovaginal infections: features of the course of pregnancy and perinatal outcomes. *Ural Medical Journal*. 2021;20(1):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29>.
  27. Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Истмико-цервикальная недостаточность в структуре причин невынашивания беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):34–40. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40>. Borschova A.A., Pertseva G.M., Alekseeva N.A. Isthmic-cervical insufficiency in the structure of the reasons for mortaring of pregnancy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40>.
  28. Обоскалова Т.А., Щепетова М.С., Мартиросян С.В., Салимова И.В., Гребнева О.С. Клинико-anamnestические предикторы развития истмико-цервикальной недостаточности: ретроспективное когортное исследование. *Уральский медицинский журнал*. 2020;6(189):20–25. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.06.13>. Oboskalova T.A., Shchepetova M.S., Martirosyan S.V., Salimova I.V., Grebneva O.S. Clinical-anamnestic predictors of cervical insufficiency development: retrospective cohort study. *Ural Medical Journal*. 2020;6(189):20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.06.13>.
  29. Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Алиханова Е.С., Семёнов Ю.А. Цервиковагинальные инфекции при истмико-цервикальной недостаточности. *Доктор.Ру*. 2021;20(1):61–67. Режим доступа: [https://journaldoctor.ru/upload/iblock/f4b/Doctor\\_Ru\\_Gynecology\\_Vol\\_20\\_No\\_1\\_\(2021\)\\_11.pdf](https://journaldoctor.ru/upload/iblock/f4b/Doctor_Ru_Gynecology_Vol_20_No_1_(2021)_11.pdf). Dolgushina V.F., Kurnosenko I.V., Alikhanova E.S., Semenov Yu.A. Cervical and vaginal infections in insufficiency isthmocervical. *Doctor.Ru*. 2021;20(1):61–67. (In Russ.) Available at: [https://journaldoctor.ru/upload/iblock/f4b/Doctor\\_Ru\\_Gynecology\\_Vol\\_20\\_No\\_1\\_\(2021\)\\_11.pdf](https://journaldoctor.ru/upload/iblock/f4b/Doctor_Ru_Gynecology_Vol_20_No_1_(2021)_11.pdf).
  30. Herevych N.V., Nochvina O.A., Nikitina I.M. Fetal infections optimization of pregnancy and delivery introduction. *Wiad Lek*. 2021;74(1):28–34. <https://doi.org/10.36740/WLek2021011005>.
  31. Marcellin L. Prevention of preterm birth by uterine cervical cerclage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1299–1323. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.jgyyn.2016.09.022>.
  32. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Песегова С.В., Белоусова В.С., Самойлова Ю.А. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности: результаты ретроспективного исследования. *Акушерство и гинекология*. 2021;(8):86–93. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.86-92>. Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Pesegova S.V., Belousova V.S., Samoilo Yu.A. The choice of techniques for correction of isthmocervical insufficiency: the results of the retrospective study. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(8):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.86-92>.
  33. Broere-Brown Z.A., Adank M.C., Benschop L., Tielemans M., Muka T., Gonçalves R. et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: a systematic review and meta analysis. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00299-3>.
  34. Хворостухина Н.Ф., Колесникова Е.А., Степанова Н.Н., Новичков Д.А., Романовская А.В., Плеханов А.А. Влияние пола плода на течение беременности и перинатальные исходы при преждевременных родах. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(6):44–50. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2021/tom-20-nomer-6/43132>. Khvorostukhina N.F., Kolesnikova E.A., Stepanova N.N., Novichkov D.A., Romanovskaya A.V., Plekhanov A.A. Effect of fetal sex on the course of pregnancy and perinatal outcomes in preterm birth. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(6):44–50. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2021/tom-20-nomer-6/43132>.
  35. Di Renzo G.C., Rosati A., Sarti R.D., Cruciani L., Cutuli A.M. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Genet Med*. 2007;4(1):19–30. [https://doi.org/10.1016/s1550-8579\(07\)80004-0](https://doi.org/10.1016/s1550-8579(07)80004-0).
  36. Bublitz M.H., Vergara-Lopez C., O'Reilly Treter M., Stroud L.R. Association of Lower Socioeconomic Position in Pregnancy with Lower Diurnal Cortisol Production and Lower Birthweight in Male Infants. *Clin Ther*. 2016;38(2):265–274. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.12.007>.
  37. Хворостухина Н.Ф., Колесникова Е.А., Чехонацкая М.Л., Плеханов А.А. Влияние угрожающего абортa на функцию фетоплацентарного комплекса у беременных с плодом мужского пола. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(1):54–59. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901154>. Khvorostukhina N.F., Kolesnikova E.A., Chekhonskaya M.L., Plekhanov A.A. Impact of threatened abortion on fetoplacental complex function in pregnant women with a male fetus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(1):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901154>.
  38. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Беженарь В.Ф. и др. *Преждевременные роды: клинические рекомендации*. М.; 2020. 42 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331_1). Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Adamyam L.V., Artyumuk N.V., Bashmakova N.V., Bezhenar' V.F. et al. *Premature birth: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 42 p. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331_1).
  39. Шмаков Р.Г., Мартиросян С.В., Михайлов А.В., Пырегов А.В., Фаткуллин И.Ф., Шифман Е.М. и др. *Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения: клинические рекомендации*. М.; 2021. 106 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/639\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/639_1). Shmakov R.G., Martirosyan S.V., Mikhaylov A.V., Pyregov A.V., Fatkullin I.F., Shifman E.M. et al. *Single-child labor, delivery by caesarean section: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 106 p. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/639\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/639_1).

### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н.

Написание текста – Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Михайлова Ю.В., Однокозова О.С.

Сбор и обработка материала – Степанова Н.Н., Михайлова Ю.В., Однокозова О.С., Кириллова Н.А.

Статистическая обработка – Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Трушина О.В.

Редактирование – Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Трушина О.В.

### Contribution of the authors:

Study concept and design – Nataliya F. Khvorostukhina, Natalya N. Stepanova

Text development – Nataliya F. Khvorostukhina, Natalya N. Stepanova, Julia V. Mikhailova, Oksana S. Odnokozova

Collection and processing of material – Natalya N. Stepanova, Julia V. Mikhailova, Oksana S. Odnokozova, Natalya A. Kirillova

Statistical processing – Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov, Oksana V. Trushina

Editing – Nataliya F. Khvorostukhina, Denis A. Novichkov, Oksana V. Trushina

### **Информация об авторах:**

**Хворостухина Наталия Федоровна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0002-5864-3397>; [Khorostukhina-NF@yandex.ru](mailto:Khorostukhina-NF@yandex.ru)

**Степанова Наталья Николаевна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0001-6045-5355>; [natali1063@mail.ru](mailto:natali1063@mail.ru)

**Новичков Денис Анатольевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0001-6945-835X>; [dnovichkov@mail.ru](mailto:dnovichkov@mail.ru)

**Михайлова Юлия Владиславовна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0002-9832-0197>; [katya.65@mail.ru](mailto:katya.65@mail.ru)

**Трушина Оксана Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0003-1019-1907>; [pilot.med@mail.ru](mailto:pilot.med@mail.ru)

**Однокозова Оксана Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; <https://orcid.org/0000-0003-1986-2316>; [oxano4ka5@mail.ru](mailto:oxano4ka5@mail.ru)

**Кириллова Наталья Александровна**, ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; [kirillovan1@rambler.ru](mailto:kirillovan1@rambler.ru)

### **Information about the authors:**

**Nataliya F. Khorostukhina**, 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; <https://orcid.org/0000-0002-5864-3397>; [Khorostukhina-NF@yandex.ru](mailto:Khorostukhina-NF@yandex.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; <https://orcid.org/0000-0001-6045-5355>; [natali1063@mail.ru](mailto:natali1063@mail.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; <https://orcid.org/0000-0001-6945-835X>; [dnovichkov@mail.ru](mailto:dnovichkov@mail.ru)

**Julia V. Mikhailova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9832-0197>; [katya.65@mail.ru](mailto:katya.65@mail.ru)

**Oksana V. Trushina**, Cand. Sci. (Med.), 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; <https://orcid.org/0000-0003-1019-1907>; [pilot.med@mail.ru](mailto:pilot.med@mail.ru)

**Oksana S. Odnokozova**, Cand. Sci. (Med.), 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; <https://orcid.org/0000-0003-1986-2316>; [oxano4ka5@mail.ru](mailto:oxano4ka5@mail.ru)

**Natalya A. Kirillova**, Resident Physician, Chair 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; [kirillovan1@rambler.ru](mailto:kirillovan1@rambler.ru)

## Ранний токсикоз: обзор современных данных

Е.Ю. Юпатов<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8945-8912>, [evgenii@yahoo.com](mailto:evgenii@yahoo.com)

А.В. Филюшина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4872-3975>, [alina-filjushina@yandex.ru](mailto:alina-filjushina@yandex.ru)

<sup>1</sup> Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

<sup>2</sup> Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета; 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д. 74

### Резюме

В статье собрана информация из современных источников на тему раннего токсикоза, который возникает чаще всего в первом триместре и в некоторых случаях может продолжаться до третьего триместра беременности. Основываясь на литературных данных, можно сказать, что при таком диагнозе, как ранний токсикоз, проявляющийся рвотой и тошнотой у беременной, существует угроза преждевременных родов, неврологические нарушения, асфиксия плода, разрыв пищевода и кровоизлияния в сетчатку у матери, а также другие осложнения. Патогенез раннего токсикоза имеет множество теорий, например теорию влияния хорионического гонадотропина или механическую теорию развития рвоты беременной, но ни одна из них не может в полной мере объяснить все случаи заболевания. В таком случае можно говорить о том, что ранний токсикоз является многофакторным. Клинически рвота беременных может протекать в легкой, средней и тяжелой степени тяжести, и в последнем случае не редко формируется т. н. порочный круг, который включает в себя тяжелые электролитные расстройства, неврологические нарушения, алкалоз. Лечение легкой формы рвоты беременных проводится амбулаторно, а средней и тяжелой – в стационаре.

Опираясь на источники, можно сказать, что лечение раннего токсикоза основано на комплексном подходе. Несомненно, в основе для каждой степени токсикоза будет диета, восполнение водно-электролитного баланса, а также симптоматическое лечение. В статье приводятся данные о применении как гомеопатических средств, так и медикаментозной терапии, а также психотерапевтической помощи беременным.

**Ключевые слова:** ранний токсикоз, рвота беременных, тошнота беременных, беременность, гиперемезис гравидарум

**Для цитирования:** Юпатов Е.Ю., Филюшина А.В. Ранний токсикоз: обзор современных данных. *Медицинский совет*. 2022;16(5):96–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-96-103>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Early toxicosis: a review of current data

Evgenii Yu. Iupatov<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8945-8912>, [evgenii@yahoo.com](mailto:evgenii@yahoo.com)

Alina V. Filyushina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4872-3975>, [alina-filjushina@yandex.ru](mailto:alina-filjushina@yandex.ru)

<sup>1</sup> Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 74, Karl Marks St., Kazan, 420012, Russia

### Abstract

This article contains information from modern sources on the topic of early toxicosis, which most often occurs in the trimester, and in some cases can continue until the third trimester of pregnancy. On the occurrence of literature data, it can be said that diseases such as early toxicosis, the appearance of vomiting and nausea in pregnant women, the threat of diseases in pregnant women, neurological disorders, fetal asphyxia, rupture of the esophagus and retinal hemorrhage in the mother, as well as other complications. The pathogenesis of early toxicosis has many theories, for example, the theory of the influence of chorionic gonadotropin or the mechanical theory of the development of vomiting during pregnancy, but none of them can fully explain all cases of the disease. In this case, we can conclude that early toxicosis is multifactorial.

Clinically, vomiting of pregnant women can occur in mild, moderate and severe severity, and in the latter case, the so-called vicious circle is often formed, which includes severe electrolyte disorders, neurological disorders, and alkalosis. Treatment of a mild form of vomiting of pregnant women is carried out on an outpatient basis, and moderate and severe – in a hospital. Conclusion. Based on the sources, the treatment of early toxicosis is based on an integrated approach. Undoubtedly, the basis for each degree will be diet, replenishment of water and electrolyte balance, as well as symptomatic treatment. Data are given on the use of both homeopathic remedies and drug therapy, as well as psychotherapeutic assistance to pregnant women.

**Keywords:** early toxicosis, vomiting of pregnant women, nausea of pregnant women, pregnancy, hyperemesis gravidarum

**For citation:** Iupatov E.Yu., Filyushina A.V. Early toxicosis: a review of current data. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-96-103>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Токсикоз беременных – патологическое состояние, которое возникает в первом триместре беременности и в некоторых случаях может продолжаться до третьего триместра [1]. В некоторых случаях клинические симптомы могут прогрессировать и тогда развивается гиперемезис гравидарум – тяжелая форма раннего токсикоза, которая приводит к водно-электролитным нарушениям, мышечным судорогам, кетонурии и обезвоживанию [2]. M.S. Fejzo et al. сообщают о том, что частота встречаемости раннего токсикоза беременных составляет примерно 70%, а гиперемезис гравидарум – 0,3–10,8% [3]. Чаще всего данное осложнение диагностируется в Индии, Пакистане и Новой Зеландии, чем в европейских странах. В России, согласно статистическим данным, собранным за последние 10 лет, около 50–60% беременных женщин наблюдают тошноту и рвоту во время беременности. При этом у 1,5–2% беременных диагностируют ранний токсикоз тяжелой степени, осложненный дегидратацией, нарушением обмена веществ [4, с. 57–58; 5]. Ранний токсикоз – это одна из самых частых причин госпитализации беременных в I триместре, которая в редких случаях может приводить к материнской смертности [6].

На возникновение раннего токсикоза беременных влияет множество факторов: наследственность, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, психоневрологические нарушения, а также возникающий гормональный дисбаланс.

Основными клиническими проявлениями раннего токсикоза являются тошнота и рвота, которые сопровождаются изменениями в клинико-лабораторных данных [5, 7].

Что касается лечения, то оно будет зависеть от тяжести заболевания. В основе терапии легкой степени будет лежать диета, при средней и тяжелой степенях тяжести – комплексная терапия и парентеральное питание. Следует отметить, что в отношении лечения пациенток с ранним токсикозом врач может столкнуться с некоторыми трудностями.

Во-первых, некоторые женщины не обращаются в медицинские учреждения за помощью из-за опасений по поводу безопасности лекарственных средств.

Во-вторых, нередко встречаются ситуации, когда под маской раннего токсикоза прячутся заболевания желудочно-кишечного тракта (холецистит, панкреатит, гепатиты), что вызывает известные затруднения с диагностикой у врача – акушера-гинеколога. В случае привлечения смежных специалистов правильной постановке диагноза мешает расхожее мнение, что для беременной характерно нарушение функции ЖКТ.

Результатом подобных затруднений с адекватной диагностикой становится прогрессирование метаболических нарушений, в результате чего токсикоз легкой степени быстро переходит в среднюю, а затем в тяжелую форму, нередко требующую прерывания беременности [6, 8].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ученые до сих пор не пришли к единому мнению, почему же возникает ранний токсикоз беременных. Существует множество теорий, в частности, выделяют гормональную, неврогенную, иммунологическую, кортико-висцеральную, рефлекторную, но, несомненно, в патогенезе развития токсикоза может находиться несколько причин одновременно [9].

В настоящее время распространена теория о влиянии плодного яйца на организм матери, что связано с внедрением ворсин хориона в стенку матки и раздражением вегетативных рецепторов эндометрия [10]. Далее, по афферентным волокнам импульс доходит до подкорковых структур головного мозга, где располагается ретикулярная формация, а также центр регуляции дыхания. Однако возбуждение затрагивает не только вышеупомянутые структуры, но и рвотный центр, хеморецепторную триггерную зону, слюноотделительный, вазомоторный центры и обонятельные ядра, следовательно, можно наблюдать такую клинику, как гиперкапнию, гиперсаливацию, рвоту, тошноту, извращение запаха, спазм периферических сосудов, тахикардию [10].

Гормональная теория развития рвоты беременных основана на предположительном влиянии хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), на выработке плацентарного простагландина E2 и развитии тошноты и рвоты у беременной [11].

Помимо этого, было выявлено, что при увеличении хорионического гонадотропина в первом триместре наступает параллельное увеличение гормонов щитовидной железы и эстрадиола, а т. к. в строении ХГЧ имеется элемент, подобный гликопротеину тиреотропного гормона (ТТГ), то, соответственно, при увеличении концентрации хорионического гонадотропина человека увеличивается концентрация ТТГ, возникает гипертиреозидизм, который клинически также может проявляться тошнотой и рвотой [7, 12].

При рассмотрении патогенеза со стороны нейроэндокринной системы можно увидеть, что нарушается водно-солевой баланс, белковый, жировой и углеводный обмена, которые ведут к тому, что организм активирует запасы гликогена, повышается распад белков и углеводов. Усиливается анаэробный распад глюкозы и аминокислот вследствие нарушения тканевого дыхания, усиливается анаэробное разложение кетогенных аминокислот – в результате остаются недоокисленные продукты жирового метаболизма – кетоны и в конечном счете происходит развитие кетоацидоза. Все вышеупомянутые процессы ведут к обезвоживанию организма, а затем и к дистрофическим изменениям в органах и тканях беременной [10].

Нельзя исключить и механическую теорию рвоты беременных. Известно, что увеличивающаяся в размерах матка начинает сдавливать вышележащие органы желудочно-кишечного тракта. Например, желудок, постепенно переходя в вертикальное положение и смещаясь вверх, снижает свой тонус, повышается внутрижелудоч-

ное давление и гастроинтестинальный угол переходит кпереди, что приводит к забросу содержимого в пищевод. Данная теория больше относится к беременным на более поздних сроках. В патогенезе рвоты не исключается изменение вкусовых ощущений и повышение аппетита беременной, что также может привести к тошноте и рвоте [13].

Было проведено исследование университетом Британии, по результатам которого убрали выявили, что этиология развития клинических проявлений раннего токсикоза основана «на границе развития взаимодействия между матерью и плодным яйцом» [14]. M. Bustos et al. приводится обоснование, что у 88% женщин уровень хорионического гонадотропина увеличивался в течение 10 дней после овуляции, и 67% женщин сообщали о своих симптомах в течение 20 дней после овуляции, что говорит о том, что в действительности начало клинической симптоматики происходит раньше, чем с 6-й нед. беременности [15].

Одной из причин развития раннего токсикоза, по мнению И.С. Липатова и соавт., является повышение уровня маркеров неспецифической воспалительной реакции. Это происходит потому, что активируется первичный иммунный ответ на изменение структуры децидуальной оболочки в процессе того, как имплантируется плодное яйцо. Повышается С-реактивный белок, противовоспалительные цитокины, начинается активация коагуляционного потенциала крови и сосудистого эндотелия. Увеличивается содержание Д-димера, фибронектина, лептина, повышается агрегация тромбоцитов, одновременно с этим идет снижение уровня тромбоцитов и фактора роста плаценты. Причем чем выраженнее отклонения маркеров гестационной дезадаптации от нормы, тем ярче клиника токсикоза [15].

Еще одна теория развития рвоты беременных, которая разрабатывалась в Бирджандском университете медицинских наук, – повышение уровня активности висфатина. Висфатин – это один из гормонов жировой ткани. Он синтезируется из висцерального жира, а также обладает инсулиномиметической активностью, которая там же и экспрессируется. Однако было замечено, что инсулиномиметическое воздействие может включать плаценту и мембрану плода. Висфатин, как и другие адипокины, играет роль в развитии ожирения, инсулинорезистентности и гестационного диабета. Было проведено исследование в университете Ирана, в результате которого выяснилось, что колебания уровня висфатина не зависят от прироста веса как такового, но зависят от скорости набора массы матери во время беременности. Также был отмечен сниженный уровень висфатина во втором и третьем триместрах относительно первого и косвенная взаимосвязь между рвотой беременных и висфатином, однако наблюдается разногласие в выводах с исследованиями A. Skvarca et al. и N. Rezvan et al., которые показали по итогам высокий уровень висфатина во втором и третьем триместрах, по сравнению с первым. Таким образом, данные выводы нельзя назвать основополагающими [16].

Есть данные и о том, что тошнота и рвота беременных может быть генетически наследована. Так, С. Ораз и др. ссылаются на исследования профессора Калифорнийского Университета М. Фейзо, который вместе с коллегами выявил существование 2 локусов, в одном из которых на 19-й хромосоме содержится ген *GDF15*, а в другом – на 4-й хромосоме – ген *IGFBP7*. При высоком уровне данных генов наблюдается развитие тошноты и рвоты у беременных женщин, причем *GDF15* повышается в первом и втором триместрах беременности [17].

## ФАКТОРЫ РИСКА

Известно, что для раннего токсикоза беременных характерно наличие предрасполагающих факторов. К таким относятся соматические заболевания женщины до беременности, например хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и печени, нарушение функции щитовидной железы, астенический синдром и нервно-психические заболевания, юный возраст беременной, трофобластическая болезнь, или пузырный занос, многоплодная беременность, бронхиальная астма, сахарный диабет и др.

По данным Т.Х. Рахманова и соавт., имеются сведения о том, что у ряда пациенток матери и сестры имели симптомы раннего токсикоза во время беременности. Процентное соотношение таких женщин с семейным анамнезом 28 и 19% соответственно. Также, если женщина перенесла тошноту и рвоту в первую беременность, то вероятность того, что у нее случится рецидив, высок по сравнению с теми беременными, кто не испытывал эти симптомы [5, 17].

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рвоту беременных следует дифференцировать от других патологических состояний. Например, пищеводная рвота может наблюдаться при опухолевых процессах в пищеводе, ахалазии кардии, эзофагоспазме. Такой тип рвоты возникает при нарушении прохождения пищи в желудок. Другой вариант – желудочная рвота. Причинами могут служить гастрит, язвенная болезнь. Причинами панкреатической рвоты являются острый и хронический панкреатиты, а также рак поджелудочной железы. Такой тип рвоты, как правило, носит неукротимый характер, не приносит облегчения и возникает вместе с эпигастральными болями в проекции поджелудочной железы. Существует билиарная рвота при патологии желчевыводящих путей и стенозическая рвота при стенозе привратника и 12-перстной кишки. При билиарной рвоте цвет рвотных масс будет иметь желто-зеленую окраску, при стенозической рвоте окраска масс бурая, с неприятным гнилостным запахом. Также выделяют каловую рвоту, возникающую при значительном сужении просвета кишечника или при нарушении иннервации кровоснабжения и моторики кишечника.

В связи с этим необходимы дифференциальные методы диагностики. Начинать следует с тщательного сбора

- **Таблица.** Степени тяжести рвоты беременных [10]
- **Table.** Severity of vomiting of pregnant women [10]

| Симптомы                            | Степень тяжести         |                                |                                    |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
|                                     | Легкая                  | Средняя                        | Тяжелая                            |
| Частота рвоты в сутки               | От 3 до 5 раз           | От 6 до 10 раз                 | От 11 раз и выше                   |
| ЧСС                                 | 80–90                   | 90–100                         | Более 100                          |
| САД                                 | 110–120 мм рт. ст.      | 100–110 мм рт. ст.             | Ниже 100 мм рт. ст.                |
| Снижение массы тела в неделю        | До 5% от исходной массы | До 6–10% от исходной массы     | Свыше 10% от исходной массы        |
| Субфебрильная температура           | Нет                     | Редко                          | Часто                              |
| Желтушность склер и кожного покрова | Нет                     | 5–7% пациенток                 | 20–30% пациенток                   |
| Гипербилирубинемия                  | Нет                     | 21–40 мкмоль/л                 | 21–60 мкмоль/л                     |
| Сухость кожного покрова             | +                       | ++                             | +++                                |
| Стул                                | Ежедневно               | 1 раз в 3 дня                  | Задержка стула                     |
| Диурез                              | 900–800 мл              | 800–700 мл                     | Менее 700 мл                       |
| Кетонурия                           | +, ++                   | +, +++ (периодически у 20–50%) | +++, ++++ (периодически у 70–100%) |

анамнеза, с оценки продолжительности симптомов, времени появления тошноты и рвоты, взаимосвязи рвоты с приемом пищи, болью, а также оценивать объем, консистенцию, запах и цвет, присутствие остатков пищи, наличие патологических примесей в рвотных массах. При объективном осмотре необходимо обратить внимание на наличие лихорадки, желтушность кожных покровов, астению, болезненность при пальпации живота. При необходимости провести инструментальную диагностику: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброзофагогастродуоденоскопию, электрокардиографию, измерение артериального давления, а также клинико-лабораторные исследования [18].

Диагностические критерии раннего токсикоза во многом основываются на определении клинико-лабораторных данных. В качестве лабораторных исследований обычно применяют общий анализ крови и мочи, определение гематокрита, биохимический анализ крови, включающий в себя билирубин, остаточный азот, мочевины, калий, натрий, магний, хлориды, общий белок, белковые фракции, трансаминазы, глюкозу, показатели кислотно-щелочного баланса. В моче целесообразно определить наличие и уровень ацетона, уробилина, белка. У пациентки с тяжелой формой токсикоза по анализу крови можно определить повышенные показатели гемоглобина, эритроцитов и белка, а истинную степень обезвоживания необходимо определять по уровню гематокрита. При его значении выше 40% можно говорить о выраженном обезвоживании [15].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В основе клинических проявлений раннего токсикоза лежит функциональное нарушение эмбриоплацентарно-взаимодействия. Основопологающим моментом явля-

ется неадекватная работа эндотелиальной системы и тромбоцитарного звена гемостаза, а также запрограммированная гибель лимфоцитов в результате активации плацентарной иммунопатологической реакции.

В настоящее время применяются следующие критерии раннего токсикоза (*табл.*) [10, 15].

Согласно вышеприведенной *таблице*, ранний токсикоз имеет три степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую. Учитываются такие критерии, как частота рвоты в течение суток, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, показатель снижения массы тела в течение 7 дней, наличие температуры, оценка желтушности склеры и кожного покрова, оценка сухости кожного покрова, частота стула, диурез и степень выраженности кетонурии.

Для рвоты легкой степени характерно относительно удовлетворительное состояние, незначительная апатия. Частота рвоты примерно 3–5 раз в день сопровождается чувством тошноты. Несмотря на рвоту, критического снижения веса не происходит, потеря массы составляет не более 5% от исходной массы тела. При этом гемодинамические показатели, диурез, морфологический состав крови у большинства беременных остаются в норме. Легкая степень рвоты не требует стационарного лечения. Однако у 10–15% женщин отмечается усиление клинических проявлений раннего токсикоза и переход на вторую стадию – рвота средней степени тяжести. Для данной степени характерно учащение тошноты и рвоты до 10 раз в сутки, нарушение метаболизма и развитие кетоацидоза. Рвота сопровождается гиперсаливацией, прогрессированием обезвоживания организма и снижением массы тела до 6–10% от исходной. Отмечается сухость и желтушность кожных покровов, субфебрилитет, снижение диуреза. В клинико-лабораторных показателях крови наблюдается анемия

легкой степени, метаболический ацидоз. Рвота средней степени тяжести требует стационарного лечения и, как правило, имеет благоприятный исход. При ухудшении ситуации возможно развитие рвоты тяжелой степени, для которой характерна выраженная интоксикация организма и, как следствие, развитие дистрофических изменений. Частота рвоты от 11 раз в сутки и выше. Резкое снижение массы тела, свыше 10% от исходной. Наблюдается ухудшение общего состояния, адинамия, сухость и дряблость кожных покровов, уменьшение подкожно-жировой клетчатки, при дыхании отмечается запах ацетона. Температура тела может повышаться до 38 °С. При исследовании лабораторных показателей отмечается повышение в крови остаточного азота, мочевины, билирубина. В общем анализе крови – увеличение гематокрита, лейкоцитов. При этом альбумины, калий и хлориды снижаются. В моче могут определяться белок, цилиндры, уробилин, лейкоциты и эритроциты. Реакция мочи на ацетон резко положительная.

Признаками угрожающего состояния являются резкое и быстрое нарастание слабости, адинамия, бред, тахикардия, гипотензия, желтушность кожи и склер, снижение диуреза до 300 и менее мл в сутки, гипербилирубинемия (при значениях от 100 мкмоль/л), повышение уровня остаточного азота, мочевины, протеинурия, цилиндрурия. При подозрении на угрожающее состояние необходимо рассмотреть вопрос об экстренном прерывании беременности [10].

## ОСЛОЖНЕНИЯ РАННЕГО ТОКСИКОЗА

Несмотря на то что нет достаточного количества данных о долгосрочном влиянии рвоты беременных на плод, A.J. Smith et al. в 2021 г. стали склоняться к мнению об отсутствии когнитивных нарушений у потомства [19]. Однако не исключены случаи отслойки плаценты, неврологические осложнения, преждевременные роды, задержка роста плода и другие патологические процессы. Также было замечено, что гиперемезис гравидарум может в последующем снижать чувствительность к инсулину у детей, однако другое исследование показало, что при потере веса беременной на раннем сроке более 5 кг отсутствует негативное влияние на уровень сахара в крови, липидов и индекса массы тела ребенка в возрасте до 5–6 лет [19].

Существует и обратная сторона развития раннего токсикоза беременных. У женщин, страдающих метаболическим синдромом (МС), проявления тошноты и рвоты во время беременности возникают чаще, чем у женщин, не страдающих МС. Причем на фоне метаболического синдрома с присоединившимся ранним токсикозом процент осложнения в родах достаточно высок и составляет 46,7%. Также наблюдаются аномалии родовой деятельности. Влияние на плод такого сочетанного заболевания тоже носит негативный характер: у женщин с МС, осложненным токсикозом, дети рождались с асфиксией чаще, чем у тех пациенток, которые не страдают нарушением метаболизма и токсикозом [20].

Одним из грозных осложнений является обезвоживание организма вследствие неукротимой рвоты. Это ведет к тому, что нарушается электролитный баланс, развивается гипокалиемия, гипомагнемия, метаболический алкалоз, наблюдается снижение уровня тиамин. Предполагается, что такие изменения ведут к антенатальной гибели плода. Ю.К. Гусак и др. в своем исследовании проанализировали 147 историй родов, в исходе которых был мертвый плод: 89,6% были осложнены ранним токсикозом и другими клиническими проявлениями плацентарной дисфункции [21].

Метаболический алкалоз, в свою очередь, грозит тем, что развивается депрессия, галлюцинации, и при тяжелом течении болезни данные симптомы отмечаются достаточно часто – 47 и 48% соответственно. Недостаточность магния приводит к мышечным судорогам, бессоннице, шуму в ушах, головокружению.

Также существует исследование, по результатам которого предполагается, что беременные, находящиеся длительно без физической активности, при частом употреблении алкоголя и имеющие в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта имеют риск к более длительному и тяжелому течению токсикоза беременных [7, 22].

Согласно результатам проведенного исследования было выявлено, что беременные с диспептическим расстройством чаще подвергались угрозе выкидыша, плацентарной недостаточности, имели высокую склонность к инфекциям мочевыводящих путей и анемии. Было отмечено, что частота преэклампсии и преждевременных родов не зависит от нарушений гастроинтестинальной системы, однако, согласно другому исследованию, выявлено, что при рвоте беременных, развившейся во втором триместре, преэклампсия наблюдается в 2 раза чаще, а риск отслойки плаценты повышается в 3 раза [7, 23]. В. Keskinilic в своей статье упоминает о том, что гиперемезис гравидарум выделен как транзитный фактор риска тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [24].

Ранний токсикоз может осложниться прерыванием беременности. Вопрос о прерывании беременности будет стоять в случае нарастания симптомокомплексов, развития чрезмерной рвоты беременных и возникновения признаков угрожающего состояния. К показаниям для прерывания беременности относят: отсутствие эффекта от проводимой терапии, неукротимая рвота, обезвоживание организма, прогрессирующее снижение массы тела более 10% от исходной, желтушность кожи и склеры, прогрессирующая кетонурия, выраженная тахикардия (с частотой сердечных сокращений более 100–120 ударов в минуту), адинамия, нарастающая апатия, бред или эйфорическое состояние, гипербилирубинемия (критический показатель 100 мкмоль/л) [10, 23].

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение раннего токсикоза проводят в зависимости от степени тяжести и развернутости клинической картины. Подходы к терапии раннего токсикоза принято разделять на медикаментозные и немедикаментозные.

К немедикаментозной терапии относится психотерапия, гомеопатия, акупунктура. Относительно психотерапии известно, что существует рациональный метод, который направлен на уменьшение негативного и ложного представления беременной женщины касательно ее здоровья. Согласно данным Royal College of Obstetricians and Gynaecologists "The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum", акупунктура для беременных является безопасной [1, 25]. Применяются и эфферентные методы лечения – плазмаферез. Плазмаферез является универсальной и достаточно эффективной детоксикационной процедурой, которая применяется при средней и тяжелой степени рвоты беременных. При включении плазмафереза в терапию при раннем токсикозе отмечалось полное прекращение рвоты, улучшение общего состояния, возвращение аппетита, улучшение лабораторных показателей [26]. А.К. Блбулян и др. и Е.Г. Алексеева и др. в своих исследованиях также пришли к выводу, что плазмаферез способствует нормализации органного и системного кровотока и является достаточно эффективным методом альтернативного лечения рвоты беременных [27, 28].

Целью медикаментозного лечения является восстановление метаболизма, водно-солевого обмена. Для всех беременных рекомендована диетотерапия, в основе которой должна быть легкоусвояемая пища. Принимать пищу следует полулежа, в охлажденном виде, небольшими порциями. Перерыв между приемами должен составлять не более 2–3 часов.

Всем беременным, страдающим тошнотой и рвотой, назначается витамин В6 – пиридоксин в дозировке 10–25 мг [3, 10, 29]. В зарубежных клинических рекомендациях основным препаратом в лечении рвоты беременных считается доксиламин<sup>1</sup>. Также применяется витамин В1 – тиамин для предотвращения энцефалопатии Вернике [29]. Однако в другом источнике указывается информация о том, что согласно исследованиям, проведенным в 2004 г., 34% женщин не применяли препараты, в частности витамин В6, и 26% использовали в дозировке ниже положенной, аргументировав это субъективным отсутствием доверия безопасного влияния лекарственного препарата на плод [30].

Лечение рвоты беременных легкой степени тяжести проводится амбулаторно и терапия будет состоять из купирования симптомов. Так, согласно исследованиям Л.Ф. Можейко и соавт., целесообразно назначить гомеопатический препарат, в основе которого находится корень имбиря. Корень имбиря является безопасным, нетоксичным и достаточно эффективным средством симптоматического лечения тошноты и рвоты у беременных женщин [10, 31, 32]. Согласно результатам исследований, проведенным в 2014 г., было установлено положительное влияние ароматерапии маслами мяты и лаванды на беременных женщин, страдающих тошнотой и рвотой [30, 33, с. 241–244].

Лечение рвоты беременных средней и тяжелой степени тяжести проводится в стационаре. Рекомендовано помещать пациентку в отдельную палату для максимального комфорта и снижения стрессового состояния. Назначается энтеральная или парентеральная терапия, направленная на блокировку рвотного рефлекса путем воздействия на нейромедиаторы продолговатого мозга. К таким препаратам относятся М-холиноблокаторы (атропин), блокаторы дофаминовых рецепторов (галоперидол, тиэтилперазин), прямые антагонисты дофамина (метоклопрамид) и препараты, блокирующие рецепторы серотонина (ондансетрон). Стоит заметить, что препарат ондансетрон нуждается в проведении дополнительных исследований, исключающих негативное влияние на плод [3, 34]. Согласно инструкции к препарату, он противопоказан к пероральному применению в I триместре беременности.

При рвоте тяжелой степени необходимо предотвратить прогрессирование обезвоживания организма и скорректировать водно-солевой баланс. Для этого назначается регидратационная терапия – введение кристаллоидов. Массивная инфузионная терапия проводится в объеме до 6 л NaCl 0,9%. Используются такие препараты, как трисоль, хлосоль, раствор Рингера (3 л в первые 12 ч). В комплексе с регидратацией проводится парентеральное питание раствором глюкозы совместно с инсулином, аминокислот и жировой эмульсии. Энергетическая ценность в общей сложности должна быть не менее 1500 ккал в сутки. Дополнительно к инфузионной терапии назначают пиридоксина гидрохлорид 50–150 мг, тиамин 50–150 мг, рибофлавин, аскорбиновую кислоту, актовегин, эссенциальные фосфолипиды. В случае снижения белка крови ниже 5 г/л проводят вливание 200–400 мл 5–10%-ного раствора альбумина или других коллоидов. При адекватном ответе на терапию происходит увеличение гематокрита, диуреза. Согласно найденным данным, возможно использование препаратов, которые косвенно тормозят образование ренина и альдостерона, и препаратов, снижающих выработку калия и альдостерона [7, 35].

Так как при раннем токсикозе происходят патогенетические нарушения, в частности: дистрофические процессы печени в результате обезвоживания и усиления каталитических реакций, нарушения функционального состояния нервной системы, а также симптоматические нарушения – нервная возбудимость, которая может привести к бессоннице, нарушениям сосудистого тонуса и склонность к тахикардии, уместно назначить препарат магния с оротовой кислотой [28, 34]. Согласно инструкции препарата магния оротата, в показания для назначения данного лекарственного средства входят: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость и другие симптомы. Однако в инструкции также отмечается, что необходимо с осторожностью и по показаниям применять данный препарат при беременности и лактации, т. к. в это время потребность в магнии возрастает, и чрезмерное его количество может привести к серьезным осложнениям.

<sup>1</sup> Morning Sickness: Nausea and Vomiting of Pregnancy, May 2020. Available at: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/morning-sickness-nausea-and-vomiting-of-pregnancy>.

ям, в т. ч. и к невынашиванию беременности, соответственно, назначение магния оротата должно производиться в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск для плода.

Лечение пациенток с ранним токсикозом продолжается до полного восстановления. При отсутствии эффекта на проводимую терапию возможно развитие угрожающего состояния, которое требует рассмотрения вопроса о прерывании беременности, т. к. при пролонгировании возможно развитие необратимых осложнений, таких как рабдомиолиз, разрыв пищевода, венозный тромбоз, кровоизлияние в сетчатку, пневмоторакс, повреждение почек, энцефалопатия и летальный исход [7, 35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сказать, что ранний токсикоз в современном мире является грозным осложнением беременности, но при адекватной диагностике и лечении исходы для матери и плода обычно благоприятны. Новые подходы в лечении раннего токсикоза включают регуляцию диеты, симптоматическое лечение, инфузионную терапию, витаминотерапию и воздействие на нервную систему.



Поступила / Received 23.09.2021  
 Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2022  
 Принята в печать / Accepted 17.01.2022

## Список литературы / References

- Shehmar M., Maclean M.A., Nelson-Piercy C., Gadsby R., O'Hara M. *The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum Green-top Guideline No. 69*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
- Garcia Saborio O.E., Hines B.K., Wesselman J. Safe Management of Nausea and Vomiting During Pregnancy in the Emergency Department. *Adv Emerg Nurs J*. 2019;41(4):336–347. <https://doi.org/10.1097/tme.0000000000000258>.
- Fejzo M.S., Trovik J., Grooten I.J., Sridharan K., Roseboom T.J., Vikanes Å. et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):62. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>.
- Павлова К.С. Токсикоз первой половины беременности. Физиотерапевтическая коррекция. В: *Мечниковские чтения – 2020: материалы 93-й Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием*. Санкт-Петербург: 29–30 апреля, 2020 г. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 2020. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42961395&>.
- Pavlova K.S. Toxicosis of the first half of pregnancy. Physiotherapy correction. In: *Mechnikov Readings – 2020: Materials of the 93<sup>rd</sup> All-Russian Scientific and Practical Student Conference with international participation*. St Petersburg. April 29–30, 2020. St Petersburg: I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University; 2020. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42961395&>.
- Рахманова Т.Х., Исенова С.Ш., Святова Г.С., Эгле М. Современный взгляд на вопрос этиологии чрезмерной рвоты беременных. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020;(3):7–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44838706>.
- Rakhmanova T.Kh., Isenova S.Sh., Svyatova G.S., Egle M. Modern view on the etiology of excessive vomiting of pregnant women. *Vestnik KazNMU*. 2020;(3):7–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44838706>.
- Boelig R.C., Barton S.J., Saccone G., Kelly A.J., Edwards S.J., Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(18):2492–2505. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1342805>.
- Мравнев С.Р., Петрухин В.А. «Терапевтический нигилизм», патогенез и исходы рвоты беременных. *РМЖ*. 2016;(15):966–970. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Terapevticheskiy\\_nigilizm\\_patogenez\\_i\\_ishody\\_rvoty\\_beremennyh/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Terapevticheskiy_nigilizm_patogenez_i_ishody_rvoty_beremennyh/).
- Mravnyan S.R., Petruhin V.A. "Therapeutic nihilism", pathogenesis and outcome of vomiting in pregnant women. *RMJ*. 2016;(15):966–970. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Terapevticheskiy\\_nigilizm\\_patogenez\\_i\\_ishody\\_rvoty\\_beremennyh/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Terapevticheskiy_nigilizm_patogenez_i_ishody_rvoty_beremennyh/).
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):e15–e30. <https://doi.org/10.1097/aog.00000000000002456>.
- Айламазьян Э.К. *Акушерство*. 9-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 704 с. Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970433164.html>.
- Aylamazyan E.K. *Obstetrics*. 9<sup>th</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 704 p. (In Russ.) Available at: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970433164.html>.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Акушерство: национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433652.html>.
- Savelyeva G.M., Sukhykh G.T., Serova V.N., Radzinsky V.E. (eds.). *Obstetrics: national guidelines*. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1088 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433652.html>.
- Bustos M., Venkataraman R., Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy – What's new? *Auton Neurosci*. 2017;202:62–72. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.05.002>.
- Борисова М.А., Моисеенко Д.Ю., Смирнова О.В. Хорионический гонадотропин человека: неизвестное об известном. *Физиология человека*. 2017;(1):97–110. <https://doi.org/10.7868/S0131164616060059>.
- Borisova M.A., Moiseenko D.Y., Smirnova O.V. Human chorionic gonadotropin: unknown about known. *Human Physiology*. 2017;(1):97–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0131164616060059>.
- Мартirosян М.С., Реут В.А. Физиологические изменения в организме беременной женщины. *Вопросы устойчивого развития общества*. 2020;(1):454–463. <https://doi.org/10.34755/IROK.2020.52.24.208>.
- Martirosyan M.S., Reut V.A. Physiological changes in the body of a pregnant woman. *Issues of Sustainable Development of Society*. 2020;(1):454–463. (In Russ.) <https://doi.org/10.34755/IROK.2020.52.24.208>.
- Gadsby R., Ivanova D., Trevelyan E., Hutton J/L., Johnson S. The onset of nausea and vomiting of pregnancy: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03478-7>.
- Lipatov I.S., Tuzikov Ю.В., Кутузова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А., Рябова С.А. Клинико-патогенетические варианты дезадаптации беременных на ранних сроках гестации. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;(1):5–13. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013>.
- Lipatov I.S., Tuzikov Yu.V., Kutuzova O.A., Prikhod'ko A.V., Frolova N.A., Ryabova S.A. Clinical and pathogenetic variants of maladaptation to pregnancy at early stages of gestation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2017;(1):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013>.
- Jahani F., Khazaei Z., Moodi M., Zarban A., Salmani F., Tahergorabi Z. The relation of visfatin with nausea and vomiting in the pregnancy. *J Res Med Sci*. 2020;25:80. [https://doi.org/10.4103/jrms.jrms\\_39\\_20](https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_39_20).
- Ораз С., Мухтар Д., Абдукадырова Ш., Байболова Г., Карасаева Г. Метаанализ связи между генетической предрасположенностью и тяжелой рвотой у беременных. *FORCIPE*. 2019;(2):157. Режим доступа: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/1173>.
- Oraz S., Mukhtar D., Abdukadyrova Sh., Baybolova G., Karasaeva G. Meta-analysis of the relationship between genetic predisposition and severe vomiting in pregnant women. *FORCIPE*. 2019;(2):157. (In Russ.) Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/1173>.
- Строкова О.А., Еремина Е.Ю. Эметический синдром (рвота): принципы диагностики и лечения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(6):116–121. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/650>.
- Strokovaya O.A., Eremina E.Yu. Emetic syndrome: principles of diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(6):116–121. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/650>.
- Smith J.A., Fox K.A. Clark Sh.M. Nausea and vomiting of pregnancy: Treatment and outcome. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-treatment-and-outcome>.
- Захарко А.Ю., Митьковская Н.П., Доронина О.К. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у беременных с метаболическим синдромом. В: Сикорский А.В., Доронина О.К. (ред.). *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики*. Минск; 2017. Вып. 7, с. 86–90. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/18288?show=full&>.
- Zakharko A.Yu., Mitkovskaya N.P., Doronina O.K. Peculiarities of the course of pregnancy, labour and perinatal outcomes in pregnant women with metabolic syndrome. In: Sikorskiy A.V., Doronina O.K. (eds.). *BSMU in the vanguard of medical science and practice: collection of peer-reviewed scientific works*. Minsk; 2017. Vol. 7, pp. 86–90. (In Russ.) Available at: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/18288?show=full&>.
- Гусак Ю.К., Чикин В.Г., Хованов А.В., Новикова А.В., Гусак Н.Ю. Антенатальная гибель плода: клинико-биохимические параллели и особенности родоразрешения. *Главный врач Юга России*. 2020;(5):18–23. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antenatalnaya-gibel-ploda>.

- kliniko-biohimicheskie-paralleli-i-osobennosti-rodorazresheniya. Gusak Yu.K., Chikin V.G., Khovanov A.V., Novikova A.V., Gusak N.Yu. Antenatal fetal death: clinical and biochemical parallels and features of delivery. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2020;(5):18–23. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antenatalnaya-gibel-ploda-kliniko-biohimicheskie-paralleli-i-osobennosti-rodorazresheniya>.
22. Zhang H., Wu S., Feng J., Liu Z. Risk Factors of Prolonged Nausea and Vomiting During Pregnancy. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:2645–2654. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S273791>.
  23. Жуковская И.Г., Сандакова Е.А., Хлынова О.В., Садовниченко Е.А. Особенности течения и исходы беременности у женщин с различными видами диспептических расстройств. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(7):146–150. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/967>. Zhukovskaya I.G., Sandakova E.A., Khlynova O.V., Sadovnichenko E.A. Peculiarities of the current and prediction of the pregnancy in women with different types of dyspeptic disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(7):146–150. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/967>.
  24. Keskinikliç B., Uyğur D., Özcan A., Üstün Y., Keskin H., Karaahmetoğlu S. et al. Pulmonary Embolism Associated with Hyperemesis Gravidarum Two Case Reports. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2016;23(3):169–170. <https://doi.org/10.21613/GORM.2016.490>.
  25. Киселева М.К., Бакуринских А.Б., Граф К.А. Психологический статус пациенток при физиологическом и осложненном течении ранних сроков беременности. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020;(1):14–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskiy-status-patsientok-pri-fiziologicheskom-i-oslozhnennom-techenii-rannih-srokov-beremennosti>. Kiseleva M.K., Bakurinskikh A.B., Graf K.A. Psychosomatic aspects of the complications of early pregnancy. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020;(1):14–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskiy-status-patsientok-pri-fiziologicheskom-i-oslozhnennom-techenii-rannih-srokov-beremennosti>.
  26. Черных С.В., Гребельная Н.В., Зоркова Е.В., Степанова М.Г., Джоджуа Т.В., Трубникова И.В. Синдром эндогенной интоксикации в акушерстве. Лечебный плазмаферез. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2019;(1). Режим доступа: <http://journal.lak-gin.org/index.php/mspf/article/view/127>. Chernyykh S.V., Grebelnaya N.V., Zorkova E.V., Stepanova M.G., Jodja T.V., Trubnikova I.V. Endogenous intoxication syndrome in obstetrics. Therapeutic plasmapheresis. *Medical and Social Problems of Family*. 2019;(1). (In Russ.) Available at: <http://journal.lak-gin.org/index.php/mspf/article/view/127>.
  27. Алексеева Е.Г., Чернышов В.В., Шугаев Г.Г., Николаев С.Г., Чупахина Э.В., Лазарева И.М. и др. Плазмаферез в комплексном лечении среднетяжелых и тяжелых форм рвоты беременных. *Здравоохранение Чувашии*. 2011;(1):53–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23715612>. Alekseeva E.G., Chernyшов V.V., Shugaev G.G., Nikolaev S.G., Chupakhina E.H.V., Lazareva I.M. et al. Plasmapheresis in the complex treatment of moderate and severe forms of vomiting of pregnant women. *Healthcare of Chuvashia*. 2011;(1):53–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23715612>.
  28. Блбулян А.К., Абрамян Р.А., Асланян О.А., Торосян Л.М., Блбулян Т.А. Плазмаферез – альтернативный метод коррекции гиперемезиса gravidarum. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2011;(6):79–84. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/plazmaferез-alternativnyy-metod-korreksii-hyperemesis-gravidarum>. Blbulyan A.K., Abrahamyan R.A., Aslanyan O.A., Torosyan L.M., Blbulyan T.A. Plasmapheresis – adjusted alternative method for hyperemesis gravidarum. *RUDN Journal of Medicine*. 2011;(6):79–84. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/plazmaferез-alternativnyy-metod-korreksii-hyperemesis-gravidarum>.
  29. Маринкин И.О., Соколова Т.М., Киселева Т.В., Кулешов В.М., Макаров К.Ю., Якимова А.В. и др. Рвота беременных. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(7):142–145. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rvota-beremennyh>. Marinkin I.O., Sokolova T.M., Kiseleva T.V., Kuleshov V.M., Makarov K.Yu., Yakimova A.V. et al. Hyperemesis gravidarum. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(7):142–145. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rvota-beremennyh>.
  30. Amzajerdı A., Keshavarz M., Montazeri A., Bekhradi R. Effect of mint aroma on nausea, vomiting and anxiety in pregnant women. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(8):2597–2601. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_480\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_480_19).
  31. Можейко Л.Ф., Поух М.А. Применение комплексного препарата Прегинол в лечении рвоты беременных. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2020;(5):638–646. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.5.013>. Mozheyko L., Poukh M. The use of Preginor in the treatment of pregnancy – associated nausea and vomiting. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2020;(5):638–646. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.5.013>.
  32. Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Шикунова Я.В., Сигарева Ю.А. Опыт лечения раннего токсикоза беременных. *Акушерство и гинекология*. 2018;(10):118–122. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.118-122>. Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Shikunova Ya.V., Sigareva Yu.A. Experience in the treatment of early toxicosis of pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(10):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.118-122>.
  33. Рябова А.Н., Абдуллаев М.А., Погудина С.А., Инизарова Д.Р. Оценка информированности фармацевтических работников г. Астрахани о безрецептурном отпуске лекарственных средств для купирования и профилактики признаков раннего токсикоза беременных. В: Гуляев Г.Ю. (ред.). *European Scientific Conference: сборник статей X Международной научно-практической конференции в 2 частях*. Пенза, 7 июня, 2018 г. Пенза: Наука и просвещение; 2018. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35038791&>. Ryabova A.N., Abdullaev M.A., Pogudina S.A., Inizarova D.R. Assessment of knowledge of pharmaceutical workers of Astrakhan on over-the-counter medications for the relief and prevention of symptoms of early toxicosis of pregnant. In: Gulyaev G.Yu. (ed.). *European Scientific Conference: collection of articles of the X International Scientific and Practical Conference in 2 parts*. Penza, June 7, 2018. Penza: Nauka i prosveshchenie; 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35038791&>.
  34. Козлякова О.В., Михалевич С.И., Неден Л.Ч., Илья В.Л., Касью Л.П. Современные аспекты терапии тошноты и рвоты у беременных женщин. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018;(4):522–533. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36320012&>. Kazliakova V., Michalevich S., Nedzen L., Silyava U., Kasko L. Therapy's modern aspects of pregnant women's nausea and vomiting. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2018;(4):522–533. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36320012&>.
  35. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;(5):5–12. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2012/tom-11-nomer-5/9082>. Strizhakov A.N., Ignatko I.V. Early pregnancy: complications and prognosis of perinatal outcomes. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2012;(5):5–12. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2012/tom-11-nomer-5/9082>.

### Информация об авторах:

**Юпатов Евгений Юрьевич**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; доцент кафедры хирургических болезней, Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета; 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д. 74; [evguenii@yahoo.com](mailto:evguenii@yahoo.com)

**Филошина Алина Витальевна**, ординатор кафедры акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; [alina-filjushina@yandex.ru](mailto:alina-filjushina@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Evgenii Yu. Iupatov**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 74, Karl Marks St., Kazan, 420012, Russia; [evguenii@yahoo.com](mailto:evguenii@yahoo.com)

**Alina V. Filyushina**, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; [alina-filjushina@yandex.ru](mailto:alina-filjushina@yandex.ru)

## Оценка скрытого дефицита магния у беременных

С.В. Орлова<sup>1✉</sup>, orlova-sv@rudn.ru, Е.А. Никитина<sup>1</sup>, Н.В. Балашова<sup>1</sup>, А.Н. Исаев<sup>2</sup>, А.В. Ершов<sup>3</sup>, О.Е. Пронина<sup>4</sup>,  
А.Н. Водолазкая<sup>5</sup>, Е.В. Прокопенко<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>2</sup> ООО «ДНКМ»; 127018, Россия, Москва, 4-й Стрелецкий проезд, д. 4, корп. 1

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>4</sup> Клиника «Медгород»; 115054, Россия, Москва ул. Валовая, д. 32/75, стр. 2

<sup>5</sup> Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena; 121087, Россия, Москва, Береговой проезд, д. 5, корп. 2

<sup>6</sup> ООО «ИНВИТРО»; 125047, Россия, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, корп. 3

### Резюме

**Введение.** Вопрос соотношения кальция и магния в организме в научных кругах обсуждается не так часто, как роль каждого из этих элементов. Еще меньше внимания специалисты уделяют соотношению минералов в организме беременных.

**Цель.** Провести анализ содержания магния и кальция в крови беременных на разных сроках гестации и оценить отношение «магний/кальций» с целью установления расчетного коэффициента.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 272 беременные женщины (возраст  $31,85 \pm 5,0$  года) на разных сроках гестации. Обследуемые не предъявляли жалоб, характерных для клиники дефицита магния и кальция. Биохимический анализ крови (определение концентрации общего кальция, магния) проводили в лаборатории ООО «ДНКМ» в г. Москве. Забор крови из локтевой вены осуществляли по стандартной методике утром натощак после 10–12 ч голодания.

**Результаты и обсуждение.** По данным биохимического анализа концентрация общего кальция в сыворотке крови составила ( $M \pm SD$ )  $2,28 \pm 0,11$  ммоль/л, общего магния –  $0,78 \pm 0,07$  ммоль/л, соотношения «магний/кальций» –  $0,34 \pm 0,03$ . Средние концентрации кальция и магния были достоверно ниже у женщин во II и III триместрах по сравнению с I триместром ( $p < 0,001$ ). Снижение концентрации магния ниже оптимальных для беременных  $0,8$  ммоль/л наблюдалось у 37,5% женщин в I триместре, у 77,3% и 84,1% – во II и III триместрах соответственно. Концентрация магния в сыворотке менее  $0,7$  ммоль/л, отражающая глубокий дефицит магния, была выявлена в I триместре у 3,6% женщин, во II триместре – у 11,3%, в III триместре – у 15,9% беременных. Гипокальциемия (концентрация общего кальция менее  $2,15$  ммоль/л) регистрировалась у 0,9, 11,3 и 22,3% беременных в I, II и III триместрах. При расчете коэффициента «магний/кальций» субклинический дефицит магния выявлялся у 96,7% беременных на протяжении всей беременности.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о необходимости прегравидарного обследования и своевременной коррекции метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** беременность, кальций, магний, дефицит, прегравидарное обследование

**Благодарности.** Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

**Для цитирования:** Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В., Исаев А.Н., Ершов А.В., Пронина О.Е., Водолазкая А.Н., Прокопенко Е.В. Оценка скрытого дефицита магния у беременных. *Медицинский совет.* 2022;16(5):104–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-104-110>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Assessment of subclinical magnesium deficiency in pregnant women

Svetlana V. Orlova<sup>1✉</sup>, orlova-sv@rudn.ru, Elena A. Nikitina<sup>1</sup>, Natalya V. Balashova<sup>1</sup>, Andrey N. Isaev<sup>2</sup>, Anton V. Ershov<sup>3</sup>,  
Olesya E. Pronina<sup>4</sup>, Angelina N. Vodolazkaya<sup>5</sup>, Elena V. Prokopenko<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> "DNKOM" LLC; 4, Bldg. 1, 4<sup>th</sup> Streletsky Proezd, Moscow, 127018, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>4</sup> Medical Center "Medgorod"; 32/75, Bldg. 2, Valovaya St., Moscow, 115054, Russia

<sup>5</sup> Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena; 5/2, Beregovoy Proezd, Moscow, 121087, Russia

<sup>6</sup> "INVITRO" LLC; 16, Bldg. 3, 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia

### Abstract

**Introduction.** The question of the ratio of calcium and magnesium in the body in the scientific community is not discussed as often as the role of each of these elements. Experts pay even less attention to the ratio of minerals in the body of pregnant women.

**Aim.** To analyze the content of magnesium and calcium in the blood of pregnant women at different gestation periods and evaluate the ratio of magnesium / calcium in order to establish the calculated coefficient.

**Materials and methods.** 272 pregnant women (age  $31.85 \pm 5.0$  years) at different gestation periods were included in the study. The subjects did not complain, typical for the clinic of magnesium and calcium deficiency. All surveyed gave written consent to the study. A biochemical blood test (determination of the concentration of total calcium, magnesium) was carried out in the laboratory of LLC DNKOM in Moscow. Blood sampling from the cubital vein was carried out according to the standard method in the morning on an empty stomach after 10–12 hours of fasting.

**Results and discussion.** Concentration of total calcium in the serum was ( $M \pm SD$ )  $2.28 \pm 0.11$  mmol/L, total magnesium –  $0.78 \pm 0.07$  mmol/L, magnesium/calcium ratio –  $0.34 \pm 0.03$ . Mean concentrations of calcium and magnesium were significantly lower in women in the II and III trimesters compared with the I trimester ( $p < 0.001$ ). A decrease in magnesium concentration below the optimal for pregnant women of 0.8 mmol/L was observed in 37.5% of women in the first trimester, in 77.3% and 84.1% in the II and III trimesters, respectively. Serum magnesium concentration less than 0.7 mmol/L, reflecting a profound magnesium deficiency, was detected in the first trimester in 3.6% of women, in the second trimester – in 11.3% of women, in the third trimester – in 15.9% of pregnancies. Hypocalcemia (total calcium concentration less than 2.15 mmol/L) was recorded in 0.9%, 11.3% and 22.3% of pregnant women in the I, II and III trimesters. When calculating the magnesium/calcium ratio, subclinical magnesium deficiency was detected in 96.7% of pregnant women throughout pregnancy.

**Conclusion.** The data obtained indicate the need for pregravid examination and early correction of metabolic disorders.

**Keywords:** pregnancy, calcium, magnesium, deficiency, pre-conceptional examination

**Acknowledgments.** The article was prepared with the support of the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

**For citation:** Orlova S.V., Nikitina E.A., Balashova N.V., Isaev A.N., Ershov A.V., Pronina O.E., Vodolazkaya A.N., Prokopenko E.V. Assessment of subclinical magnesium deficiency in pregnant women. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):104–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-104-110>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Магний – один из эссенциальных минералов для нормального протекания беременности. Он принимает участие в регуляции энергетического и электролитного обмена, синтезе белков, жиров, углеводов, контролирует процесс воспроизведения нуклеиновых кислот, что особенно важно во время беременности. В организме человека существует не менее 500 магнийзависимых белков [1].

Дефицит магния широко распространен у женщин репродуктивного возраста как в развивающихся, так и в развитых странах [2, 3]. Было показано, что 48% американцев получают с пищей магний в количестве ниже рекомендуемого суточного уровня потребления, включая 46% беременных женщин [3]. В Российской Федерации при обследовании взрослых пациентов, получавших терапию в лечебно-профилактических учреждениях Центрального, Северо-Западного, Северного и Сибирского федеральных округов, было установлено, что адекватно обеспечены магнием (концентрация магния в плазме крови  $> 0,80$  ммоль/л, потребление магния с пищей  $> 300$  мг/сут) не более 6% обследованных [4].

Дефицит магния во время беременности может представлять опасность для здоровья как матери, так и новорожденного, последствия этого могут распространиться на взрослую жизнь потомства [5, 6]. Накапливается все больше данных о связи недостаточного потребления магния и низкой его концентрации в сыворотке крови с риском развития осложнений беременности, включая гестационный диабет, преждевременные роды, преэклампсию и внутриутробную задержку роста [7].

Лабораторная диагностика дефицита магния у беременных представляет особую сложность. Традиционно используемое определение концентрации магния

в сыворотке/плазме крови имеет существенные ограничения, связанные преимущественно с внутриклеточным распределением этого элемента. В сыворотке содержится всего 0,3% запасов магния, основная его часть сосредоточена в костях, мышцах и форменных элементах крови. В крови концентрация магния может поддерживаться в пределах референсных границ длительное время, вплоть до истощения тканевых депо. Остается открытым вопрос, что именно считать «нормальным» уровнем магния в сыворотке крови. Долго использовавшиеся в лабораторной диагностике нормы содержания магния в сыворотке крови, равные 0,75–0,95 ммоль/л, были получены при обследовании практически здоровых американцев в 1974 г. [8]. Позднее было предложено использовать еще более широкие пределы (0,7–1,1 ммоль/л) для определения адекватной обеспеченности организма магнием [9]. Однако отсутствие яркой клинической симптоматики не исключает наличия латентного дефицита магния. В исследованиях было показано, что снижение концентрации магния в сыворотке ниже 0,8–0,87 ммоль/л ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [10, 11]. При уровне магния  $\geq 0,87$  ммоль/л риск развития сердечно-сосудистых событий на 32% ниже, чем у людей с уровнем магния  $< 0,81$  ммоль/л (1,9 мг/дл) [12]. Так называемая «отрезная точка» содержания магния в сыворотке/плазме крови для постановки диагноза дефицита магния, расчета рисков сосудистой патологии и ряда других заболеваний остается предметом обсуждения [13, 14].

Согласно резолюции III Международного экспертного совета по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии, нижнюю границу референсных значений магния в сыворотке/плазме крови у беременных нужно

поднять до значений 0,80–0,85 ммоль/л [15]. В связи с этим необходимо изменить нормативы лабораторной диагностики и привести их к международным стандартам, которые действуют в Швейцарии, Франции, Германии, где 0,85 ммоль/л – нижняя граница нормы.

Внутривенное введение магния в течение нескольких часов ограничивает у беременных проведение нагрузочного теста, который считается «золотым стандартом» для выявления дефицита магния [16]. Это создает дополнительные трудности для диагностики субклинического дефицита.

Известно, что магний принимает участие в поддержании постоянства внутри- и внеклеточной концентрации кальция. На фоне дефицита магния усиливается транспорт кальция в клетки, а в крови развивается гипокальциемия, резистентная к действию паратгормона. У беременных женщин дополнительную трудность в интерпретации ряда лабораторных анализов создает физиологическая гемодилюция, приводящая к прогрессирующему снижению концентрации как магния, так и кальция в сыворотке крови во II и III триместрах беременности [17, 18].

Учитывая неоднозначность результатов определения сывороточной концентрации магния, A. Rosanoff и F.I. Wolf в 2016 г. рекомендовали использовать отношение уровней общих магния/кальция (Mg/Ca) в сыворотке крови в качестве более точного и чувствительного показателя обеспеченности организма магнием. Оптимальным считается отношение уровней общих Mg/Ca в сыворотке крови, равное 0,4, снижение показателя до 0,36–0,28 отражает недостаточную обеспеченность магнием [19].

**Цель исследования** – выявить обеспеченность беременных г. Москвы магнием с помощью изучения динамики концентрации магния и кальция в сыворотке крови, а также расчета коэффициента концентраций общего магния/общего кальция.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 272 беременные женщины (возраст  $31,85 \pm 5,0$  года) на разных сроках гестации. Обследование проводили в лаборатории ООО «ДНКМ» в г. Москве в период 2017–2021 гг.

Критерии включения в исследование:

- беременность пациентки;
  - информированное согласие на исследование;
- Критерии исключения:
- прием препаратов магния;
  - многоплодная беременность;
  - врожденные пороки развития плода;
  - хронические инфекционные и аутоиммунные заболевания;
  - экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации;
  - тяжелая преэклампсия.

От всех обследованных было получено письменное информированное согласие. Все включенные в исследование женщины получали стандартные препараты железа, йода и фолиевой кислоты согласно клиническим

рекомендациям по ведению беременных (Клинические рекомендации «Нормальная беременность», утверждены Минздравом России в 2019 г.). Женщины не предъявляли жалоб, характерных для дефицита магния, не принимали препаратов магния на момент обследования. Кровь сдавали после 10–12-часового голодания из локтевой вены натощак по стандартной процедуре взятия крови. Определение уровня общего магния и общего кальция крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе AU 680 (Beckman Coulter), реактивы Beckman Coulter. Референсные значения (согласно производителю) для магния составили 0,77–1,03 ммоль/л, для кальция – 2,15–2,58 ммоль/л.

## Статистические методы

Данные, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для сравнения групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), попарные сравнения проводили при помощи апостериорного критерия Тьюки. Соответствие распределения нормальному закону проводили при помощи критерия Шапиро – Уилка, равенство дисперсий – при помощи критерия Бартлетта. Обработку проводили в программе SPSS Statistics 20.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При биохимическом исследовании крови обследованных беременных женщин средняя концентрация общего кальция в сыворотке составила  $2,28 \pm 0,11$  ммоль/л, общего магния –  $0,78 \pm 0,07$  ммоль/л (рис. 3). Установлено, что средние концентрации кальция и магния были достоверно ниже у женщин во II и III триместрах по сравнению с I триместром ( $p < 0,001$ ), что согласуется с данными других авторов [17, 18].

Для оценки обеспеченности магнием беременных на разных сроках гестации были использованы две «отрезные точки» – 0,7 и 0,8 ммоль/л. Концентрация магния в сыворотке менее 0,7 ммоль/л, соответствующая лабораторному диагнозу гипомагниемии и отражающая глубокий дефицит магния, была выявлена в I триместре у 3,6% женщин, во II триместре – у 11,3% женщин, в III триместре – у 15,9% беременных. Однако при использовании для оценки магниевое статуса значения сывороточного магния 0,8 ммоль/л, рекомендованного III Международным экспертным советом по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии как нижняя граница содержания магния у беременных, были получены удручающие результаты. Снижение концентрации магния ниже 0,8 ммоль/л было выявлено у 37,5% беременных уже в I триместре и нарастало по мере срока гестации до 77,3 и 84,1% во II и III триместрах соответственно (табл., рис. 1).

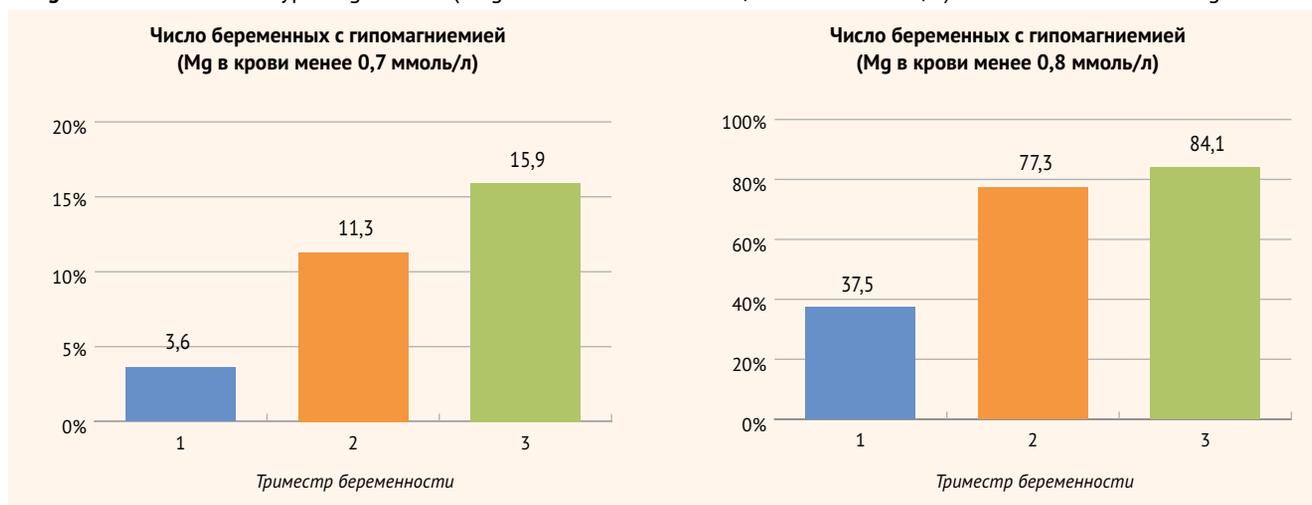
Снижение концентрации кальция в сыворотке крови (ниже 2,15 ммоль/л) регистрировалось несколько реже. Гипокальциемия была обнаружена у 0,9% женщин в I триместре, однако частота выявления возрастала до 11,3 и 22,3% беременных в II и III триместрах соответственно

- **Таблица.** Содержание в сыворотке магния, кальция, коэффициент «магний/кальций» у беременных на разных сроках гестации
- **Table.** Serum levels of magnesium, calcium, the ratio of calcium to magnesium in pregnant women at different gestational periods

| Срок беременности, недели | Количество, человек | Возраст, годы | Магний                    |                   | Кальций                    |                   | Число беременных (%) с концентрацией магния в сыворотке (ммоль/л) |              | Число беременных с концентрацией <2,15 ммоль/л кальция в сыворотке | Отношение Mg/Ca |
|---------------------------|---------------------|---------------|---------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|---|--------------|--|-----------------|
|                           |                     |               | M ± SD                    | Me [25; 75]       | M ± SD                     | Me [25; 75]       | <0,7 ммоль/л  | <0,8 ммоль/л |  |                 |
| 1-13<br>(7,81 ± 2,95)     | 112                 | 31,4 ± 5,5    | 0,81 ± 0,69 <sup>*2</sup> | 0,81 [0,77; 0,85] | 2,35 ± 0,087 <sup>*2</sup> | 2,36 [2,29; 2,41] | 4 (3,6%)  | 42 (37,5%)   | 1 (0,9%)   | 0,347 ± 0,0296* |
| 14-27<br>(20,7 ± 4,1)     | 97                  | 31,4 ± 4,6    | 0,76 ± 0,055*             | 0,75 [0,73; 0,79] | 2,24 ± 0,118*              | 2,23 [2,18; 2,29] | 11 (11,3%)  | 75 (77,3%)   | 11 (11,3%)   | 0,338 ± 0,0297* |
| 28-40<br>(31,5 ± 2,84)    | 63                  | 31,4 ± 5,5    | 0,75 ± 0,064 <sup>2</sup> | 0,76 [0,72; 0,78] | 2,21 ± 0,076 <sup>2</sup>  | 2,21 [2,15; 2,28] | 10 (15,9%)  | 53 (84,1%)   | 14 (22,2%)   | 0,341 ± 0,031   |

\* различия между показателями в I и II триместрах (p < 0,001); <sup>2</sup> различия между показателями в I и III триместрах (p < 0,02).

- **Рисунок 1.** Частота встречаемости гипомagneмии (концентрация магния <0,7 ммоль/л и <0,8 ммоль/л) в I-III триместрах беременности
- **Figure 1.** Prevalence of hypomagnesemia (magnesium level <0.7 mmol/L and <0.8 mmol/L) in the I-III trimesters of gestation



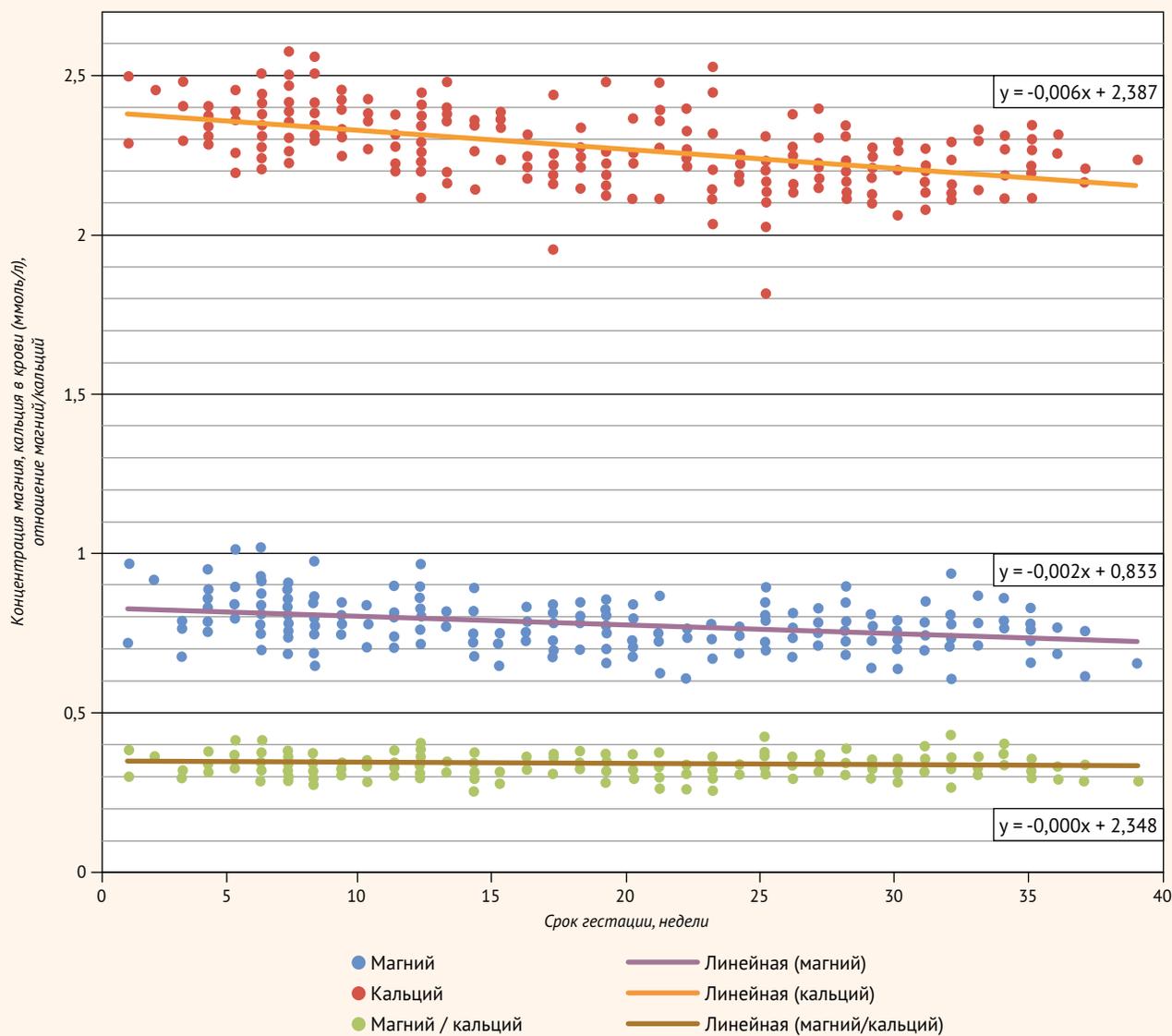
(табл., рис. 2). Максимальное количество выявленных случаев гипокальциемии и гипомagneмии было зарегистрировано у женщин начиная с 23–25-й нед. беременности (рис. 1, 2). Статистически значимых различий средних концентраций магния и кальция в крови, коэффициента «магний/кальций» между группами женщин во II и III триместрах выявлено не было.

Несмотря на разную частоту выявления гипомagneмии и гипокальциемии в разных триместрах, расчетное соотношение «магний/кальций» в сыворотке составляло в среднем  $0,34 \pm 0,03$  на протяжении всей беременности, что свидетельствовало о недостаточной обеспеченности магнием. Согласно данным А. Rosanoff и F.I. Wolf, предложившим этот коэффициент как более точный критерий для оценки магниевго статуса, он должен составлять не ниже 0,4. При использовании коэффициента Mg/Ca субклинический дефицит магния обнаружился у 263 (96,7%) беременных женщин. У женщин во II триместре наблюдалось статистически значимое снижение расчетного коэффициента по сравнению с I триместром (p = 0,02).

- **Рисунок 2.** Частота встречаемости гипокальциемии в I-III триместрах беременности
- **Figure 2.** Prevalence of hypocalcemia in the I-III trimesters of gestation



● **Рисунок 3.** Концентрация магния, кальция в сыворотке крови (ммоль/л), отношение «магний/кальций» у беременных на разных сроках гестации (n = 272)  
● **Figure 3.** Magnesium, calcium levels in the blood serum (mmol/L), the ratio of calcium to magnesium in pregnant women at different gestational periods (n = 272)



## Выводы

Анализ магния в крови беременных женщин г. Москвы показал прогрессирующее снижение концентраций магния и кальция в сыворотке крови по мере увеличения срока гестации ( $p < 0,001$ ). Уменьшение содержания магния в крови ниже рекомендуемых для беременных значений (0,8 ммоль/л) было выявлено более чем у 3/4 женщин во II и III триместрах. Особое беспокойство вызывает тот факт, что более трети обследованных беременных имели низкие концентрации магния в сыворотке уже в I триместре беременности. Не представляется возможным оценить, в какой период времени происходило снижение показателей ниже оптимальных значений, установленных для беременных. Вследствие этого мы считаем необходимым проведение дальнейших исследований

для оценки магниевго статуса у женщин репродуктивного возраста на этапе прегавидарной подготовки.

Гипокальциемия регистрировалась реже, чем неоптимальное содержание магния в крови, но также наблюдалась тенденция к повышению встречаемости этого показателя с увеличением срока беременности.

Также следует отметить, что на фоне снижения концентрации магния ниже 0,7 ммоль/л у 15,9% беременных женщин в III триместре не обнаруживалось ярких клинических симптомов дефицита магния.

Проявления дефицита магния во время беременности включают обменные нарушения и плацентарную недостаточность. Именно дефицит магния, как основополагающий элемент формирования соединительной ткани, играет огромную роль в развитии плода и может приводить к формированию пороков сердца, подвывихам, недораз-

виту соединительнотканых структур и т. д. Синдром внезапной смерти у новорожденных, судороги также могут быть результатом длительного отрицательного баланса магния. При дефиците магния увеличивается вероятность развития кальциноза плаценты.

Учитывая, что дефицит магния может служить патогенетической основой для развития осложненной беременности, необходимо проводить таргетную диагностику дефицита магния до беременности и на всех сроках гестации с учетом расчетного коэффициента.

Незначительное снижение концентрации магния и кальция на разных этапах гестации большинство исследователей оценивают как физиологическое изменение, обусловленное гемодилюцией во время беременности. Именно поэтому особый интерес вызывают результаты расчетного коэффициента, представляющего собой соотношение концентраций магния и кальция, предложенного в качестве более точного критерия дефицита магния. Снижение расчетного коэффициента «магний/кальций» меньше 0,4 было выявлено у 96,7% беременных. Обращает на себя внимание и то, что субклинический дефицит магния на основе расчетного индекса регистрировался у подавляющего большинства женщин во всех триместрах независимо от индивидуальных значений концентраций кальция и магния в крови.

Необходимы дополнительные исследования для оценки потребления магния с пищей, проведение анкетирования для прицельного выявления начальных клинических признаков дефицита магния и сопоставления полученных результатов с результатами проведенных лабораторных исследований.

Чтобы избежать дефицита магния во время беременности, рекомендуется проводить исследование концентрации магния и расчет магний/кальциевого коэффициента уже на этапе планирования беременности, а также поддерживать адекватный уровень магния в течение всего срока беременности и кормления грудью.

Кроме того, следует решить вопрос коррекции дефицита магния на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности современными магниесодержащими препаратами. Учитывая длительность приема препаратов магния, помимо эффективности действия, необходимо учитывать безопасность, переносимость и биодоступность содержащегося в них магния. Известно, что органические формы магния (цитрат, лактат, пидолат, хелат и др.) обладают значительно более высокой биодоступностью по сравнению с неорганическими (оксид, сульфат и т. д.), что позволяет эффективнее и качественнее корректировать магниевый статус [20–22], также они реже вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [23].

Поступила / Received 01.03.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2022  
Принята в печать / Accepted 15.03.2022



## Список литературы / References

- Catling L.A., Abubakar I., Lake I.R., Swift L., Hunter P.R. A systematic review of analytical observational studies investigating the association between cardiovascular disease and drinking water hardness. *J Water Health*. 2008;6(4):433–442. <https://doi.org/10.2166/wh.2008.054>.
- Eltayeb R., Rayis D.A., Sharif M.E., Ahmed A.B.A., Elhardello O., Adam I. The prevalence of serum magnesium and iron deficiency anaemia among Sudanese women in early pregnancy: a cross-sectional study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(1):31–35. <https://doi.org/10.1093/trstmh/try109>.
- Moshfegh A., Goldman J., Ahuja J., Rhodes D., LaComb R. *What We Eat in America, NHANES 2005–2006: Usual Nutrient Intakes from Food and Water Compared to 1997 Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium, Phosphorus, and Magnesium*. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2009. Available at: [https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400530/pdf/0506/usual\\_nutrient\\_intake\\_vitD\\_ca\\_phos\\_mg\\_2005-06.pdf](https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400530/pdf/0506/usual_nutrient_intake_vitD_ca_phos_mg_2005-06.pdf).
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д., Сорокина М.А., Виллевалде С.В., Галочкин С.А. и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. *Кардиология*. 2018;58(4):22–35. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10106>.  
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kobalava Z.D., Sorokina M.A., Villevalde S.V., Galochkin S.A. et al. Deficit of Magnesium and States of Hypercoagulation: Intellectual Analysis of Data Obtained From a Sample of Patients Aged 18–50 years From Medical and Preventive Facilities in Russia. *Kardiologija*. 2018;58(4):22–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10106>.
- James M.F. Magnesium in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24(3):327–337. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.11.004>.
- Fanni D., Gerosa C., Nurchi V.M., Manchia M., Saba L., Coghe F. et al. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(10):3647–3657. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02513-0>.
- Dalton L.M., Ni Fhloinn D.M., Gaydadzhieva G.T., Mazurkiewicz O.M., Leeson H., Wright C.P. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016;74(9):549–557. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw018>.
- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1997. 432 p. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23115811>.
- Gommers L.M., Hoenderop J.G., Bindels R.J., de Baaij J.H. Hypomagnesaemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes*. 2016;65(1):3–13. <https://doi.org/10.2337/db15-1028>.
- Ma J., Folsom A.R., Melnick S.L., Eckfeldt J.H., Sharrett A.R., Nabulsi A.A. et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(7):927–940. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00200-a](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00200-a).
- McNair P., Christensen M.S., Christiansen C., Madsbad S., Transbøl I. Renal hypomagnesaemia in human diabetes mellitus: its relation to glucose homeostasis. *Eur J Clin Invest*. 1982;12(1):81–85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1982.tb00942.x>.
- Gartside P.S., Glueck C.J. The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: the prospective NHANES I follow-up study. *J Am Coll Nutr*. 1995;14(1):71–79. <https://doi.org/10.1080/07315724.1995.10718476>.
- Rosanoff A., Dai Q., Shapses S.A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr*. 2016;7(1):25–43. <https://doi.org/10.3945/an.115.008631>.
- Razzaque M.S. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients*. 2018;10(12):1863. <https://doi.org/10.3390/nu10121863>.
- Дижевская Е.В. Обмен научными данными и экспертными мнениями по фармакотерапии в течение беременности: традиционные и современные подходы. III Международный экспертный совет по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;9(4):93–101. <https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.4.093-101>.
- Dizhevskaya E.V. Exchange of scientific data and expert opinions on pharmacotherapy and during pregnancy: traditional and modern approaches. III International Expert Council on Magnesium Deficiency in Obstetrics and Gynecology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015;9(4):93–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.4.093-101>.
- Danielson B.G., Johansson G., Ljunghall S. Magnesium metabolism in healthy subjects. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1979;(51):49–73. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/293017>.
- Бу А.Г.Б. *Клиническое руководство Тщца по лабораторным тестам*. 4-е изд. М.: Лабора; 2013. 1279 с.  
Wu A.H.B. *Tietz clinical guide to laboratory tests*. 4th ed. Elsevier; 2006. 1858 p.

18. Гудер В.Г., Нарайанан С., Виссер Г., Цавта Б. *Пробы: от пациента до лаборатории*: Мюнхен: GitVerlag; 2003. 105 с.  
Guder W., Narayanan S., Wisser H., Zawta B. *Samples: From Patient to the Laboratory*. Munich: GitVerlag; 2003. 105 p. (In Russ.)
19. Rosanoff A., Wolf F.I. A guided tour of presentations at the XIV International Magnesium Symposium. *Magnes Res.* 2016;29(3):55–59. <https://doi.org/10.1684/mrh.2016.0405>.
20. Lindberg J.S., Zobitz M.M., Poindexter J.R., Pak C.Y. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr.* 1990;9(1):48–55. <https://doi.org/10.1080/07315724.1990.10720349>.
21. Pardo M.R., Garicano Vilar E., San Mauro Martín I., Camina Martín M.A. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition.* 2021;89:111294. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111294>.
22. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes Res.* 2003;16(3):183–191. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14596323>.
23. Domitrz I., Cegielska J. Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine-From Theory to Practice. *Nutrients.* 2022;14(5):1089. <https://doi.org/10.3390/nu14051089>.

### Информация об авторах:

**Орлова Светлана Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-4689-3591>; orlova-sv@rudn.ru

**Никитина Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3220-0333>; nikitina-ea1@rudn.ru

**Балашова Наталья Валерьевна**, к.б.н., ассистент, доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0548-3414>; balashovaN77@mail.ru

**Исаев Андрей Николаевич**, генеральный директор, ООО «ДНКМ»; 127018, Россия, Москва, 4-й Стрелецкий проезд, д. 4, корп. 1; a.n.isaev@mail.ru

**Ершов Антон Валерьевич**, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>; salavatprof@mail.ru

**Пронина Олеся Евгеньевна**, врач-эндокринолог, диетолог, гинеколог, Клиника «Медгород»; 115054, Россия, Москва ул. Валовая, д. 32/75, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5250-5911>; pronina.doctor@yandex.ru

**Водолазкая Ангелина Николаевна**, врач-диетолог, Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena; 121087, Россия, Москва, Береговой проезд, д. 5, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5203-1082>; drvodolazkaya@gmail.com

**Прокопенко Елена Валерьевна**, врач-эндокринолог, диетолог, ведущий менеджер проектов медицинского департамента, ООО «ИНВИТРО»; 125047, Россия, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, корп. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3811-9459>; elvprokopenko@gmail.com

### Information about the authors:

**Svetlana V. Orlova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dietetics and Clinical Nutritiology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4689-3591>; orlova-sv@rudn.ru

**Elena A. Nikitina**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dietetics and Clinical Nutritiology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3220-0333>; nikitina-ea1@rudn.ru

**Natalya V. Balashova**, Cand. Sci. (Biol.), Assistant, Associate Professor of the Department of Dietetics and Clinical Nutritiology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0548-3414>; balashovaN77@mail.ru

**Andrey N. Isaev**, General Director, "DNKOM" LLC; 4, Bldg. 1, 4<sup>th</sup> Streletsky Proezd, Moscow, 127018, Russia; a.n.isaev@mail.ru

**Anton V. Ershov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathophysiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>; salavatprof@mail.ru

**Olesya E. Pronina**, Endocrinologist, Nutritionist, Gynecologist, Medical Center "Medgorod"; 32/75, Bldg. 2, Valovaya St., Moscow, 115054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5250-5911>; pronina.doctor@yandex.ru

**Angelina N. Vodolazkaya**, Dietitian, Austrian Clinic of Micronutrient Therapy Biogena; 5/2, Beregovoy Proezd, Moscow, 121087, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5203-1082>; drvodolazkaya@gmail.com

**Elena V. Prokopenko**, Endocrinologist, Dietitian, Project Manager of Medical Department, "INVITRO" LLC; 16, Bldg. 3, 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3811-9459>; elvprokopenko@gmail.com

## Коррекция менопаузальных расстройств: новые возможности менопаузальной гормональной терапии

Л.Ю. Карахалис<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет; 350000, Россия, ул. Митрофана Седина, д. 4

<sup>2</sup> Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1

<sup>3</sup> Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корп. 2

### Резюме

Определение роли менопаузальной гормонотерапии в эпоху ковидной инфекции является актуальной задачей. В настоящее время обсуждаются причины наименьшей по сравнению с мужчинами частоты тяжелых исходов у женщин на фоне ковидной инфекции. Это наталкивает на мысль о том, что женский организм имеет защиту, обуславливающую такое преимущество. Были изучены данные научной литературы для выбора наиболее оптимального сочетания эстрогенов и прогестерона при использовании в качестве менопаузальной гормональной терапии в настоящих условиях. В процессе анализа литературных данных, посвященных изучению использования эстрогенов и прогестина в качестве менопаузальной гормональной терапии, опубликованных за последние годы, мы использовали следующие источники: PubMed, E-library, Scopus. Исследованный нами массив материалов привел нас к выводу о предпочтительности выбора гестагенного компонента при назначении менопаузальной гормональной терапии. Гестаген должен иметь наименьшие риски в развитии тромбозов, а также нивелировать выраженные симптомы пери- и постменопаузы. Согласно данным изученных нами источников и собственному клиническому опыту авторов, препараты менопаузальной гормональной терапии, содержащие левоноргестрел, отличаются высоким профилем безопасности. Повышение грамотности врачей о критериях назначения менопаузальной гормональной терапии, в т. ч. препаратов, содержащих два компонента – эстроген и левоноргестрел в циклическом режиме, позволит использовать гормональную терапию у более широкого круга пациенток в перименопаузальном и постменопаузальном периодах.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная терапия, эстроген, левоноргестрел, перименопауза, постменопауза

**Для цитирования:** Карахалис Л.Ю. Коррекция менопаузальных расстройств: новые возможности менопаузальной гормональной терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(5):112–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-112-116>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Correction of menopausal disorders: new possibilities of menopausal hormone therapy

Liudmila Yu. Karakhalis<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

<sup>1</sup> Kuban State Medical University; 4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup> Regional Center for Family Health and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital No. 2; 6, Bldg. 2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

### Abstract

Determining the role of menopausal hormone therapy in the era of covid infection is an urgent task. The reasons for the lower rate of severe outcomes in women against the background of covid infection compared to men are currently being discussed. This is suggestive of the idea that the female body has the protection that accounts for this advantage. Scientific literature data were reviewed to select the best combination of estrogen and progesterone when used as menopausal hormone therapy in the present setting. During the analysis of the literature on the use of estrogens and progestins as menopausal hormone therapy published in recent years, we used the following sources: PubMed, E-library, Scopus. The body of material, which we studied, led us to a conclusion about the preference for the gestagen component when menopausal hormone therapy was prescribed. Gestagen should have the lowest risks in the development of thrombosis, as well as level the pronounced symptoms of peri- and postmenopause. According to the sources we studied and the authors' own clinical experience, levonorgestrel-containing menopausal hormone therapy preparations have a high safety profile. Improving physicians' literacy about the criteria for prescribing menopausal hormone therapy, including drugs containing two components, estrogen and levonorgestrel in a cyclic regimen, will allow the use of hormone therapy in a wider range of patients in the perimenopausal and postmenopausal periods.

**Keywords:** menopausal hormone therapy, estrogen, levonorgestrel, perimenopause, postmenopause

**For citation:** Karakhalis L.Yu. Correction of menopausal disorders: new possibilities of menopausal hormone therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):112–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-112-116>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Продолжающаяся пандемия SARS-CoV-2 ставит перед медицинским сообществом много вопросов, одним из которых является необходимость использования гормональной терапии, как комбинированных оральных контрацептивов (КОК), так и менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Так, авторы рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), Британского общества по менопаузе (British Menopause Society (BMS)), Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists), а также Совета итальянского общества по контрацепции (Italian Society for Contraception) выступают за продолжение приема гормональных препаратов при определенных условиях. К этим условиям относится бессимптомное или легкое течение заболевания, при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 необходимо отменить и КОК, и МГТ до периода полного выздоровления и восстановления мобильности [1].

Последнее время часто обсуждается вопрос, связанный с наименьшей по сравнению с мужчинами частотой тяжелых исходов ковидной инфекции у женщин. Это наталкивает и научных работников, и практикующих врачей на мысль о том, что женский организм имеет защиту от COVID-19 [2, 3].

## МГТ И COVID-19

Рассматривая работы, посвященные гормонотерапии на фоне ковидной инфекции, хотелось бы остановиться на работе F. Mauvais-Jarvis et al. 2020 г. [2]. Авторы исследования рассматривают высокое содержание стероидов 17 $\beta$ -эстрадиола (E2) и прогестерона (P4). Данные стероидные гормоны в эксперименте демонстрируют в высоких физиологических концентрациях свойства иммуномодулятора. Вспышка SARS-CoV-2 в 2020 г. в провинции Гуандун (Китай) показала, что из числа 1 755 госпитализированных в Гонконге пациентов, уровень летальности у женщин составил 13% против 22% у мужчин [4]. Это характерно и для настоящей инфекции: смертность от SARS-CoV-2 у женщин постоянно ниже, чем у мужчин [5–10]. В Ухане 42% пациентов с диагностированной инфекцией были женщинами, в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) женщины составляли 32% [6]. В Ломбардии 18% всех госпитализаций приходилось на долю женщин [11], в Нью-Йорке – 33% [9]. Пожилой возраст хотя и связан с более высокими рисками смерти у обоих полов, все-таки позволял сохранять очевидные преимущества в защите от инфекции у женщин [12]. Сегодня поднимается вопрос об изучении потенциальной пользы гормональной терапии (отдельно или в сочетании с противовирусными препаратами) в качестве иммуномодулятора вне зарегистрированных показаний.

Использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) – это часть стратегии по сохранению физического и ментального здоровья женщин зрелого возраста. В российских клинических рекомендациях, которые ассо-

циированы с рекомендациями Международного общества по менопаузе, выделены показания для назначения МГТ [13–15]:

- вазомоторные симптомы умеренной и тяжелой степени, существенно снижающие качество жизни;
- симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома, сексуальная дисфункция;
- профилактика постменопаузального остеопороза;
- преждевременная недостаточность яичников и ранняя менопауза;
- двусторонняя овариэктомия.

Большинство симптомов перименопаузы и менопаузы связаны с дефицитом эстрогенов и требуют назначения минимальной эффективной дозы, которая способна не только купировать климактерические симптомы, но и уменьшить или отсрочить развитие тех отдаленных последствий, которые может вызвать дефицит эстрогенов. Так как цель МГТ в перименопаузе и менопаузе – частично восполнить дефицит эстрогенов, то и доза подбирается в зависимости от тяжести клинических проявлений и возраста пациентки, а также фазы репродуктивного старения, согласно STRAW+10. Используются препараты, содержащие стандартные (2 мг), низкие (1 мг) и ультранизкие (0,5 мг) дозы эстрогенов, представленные или эстрадиолом, или, в случае выбора терапии для пациенток с интактной маткой, комбинацией эстрадиола валерата с прогестагенами. В качестве прогестагенного компонента используется прогестерон в дозе 200–400 мг в сутки, дидрогестерон 10–20 мг в сутки, левоноргестрел в форме внутриматочной терапевтической системы, а также фиксированные сочетания прогестагенов и эстрогенов. Прогестерон и его производные назначаются на срок не менее 10–14 дней.

## КРИТЕРИИ ВЫБОРА КОК

В связи с представленным разнообразием прогестагенов перед практикующим врачом встает вопрос выбора препарата в комбинации с эстрогеном. И здесь важным фактором становятся предъявляемые пациенткой жалобы: одна из наиболее часто встречающихся – снижение качества жизни в связи с наличием астенодепрессивного синдрома, что обеспечивает наш выбор в пользу левоноргестрела (ЛНГ) [16–18]. Механизм действия ЛНГ отличается в зависимости от дозы и метода доставки в организм (оральный, трансдермальный или внутриматочный). Биодоступность оральной формы ЛНГ составляет примерно 90–100%, поскольку он подвержен метаболизму первого прохождения [19].

Ожидаемый терапевтический ответ и нивелирование климактерических симптомов обеспечивает персонализацию терапии в зависимости от возраста появления симптоматики климактерических расстройств, жалоб пациентки, ее индивидуальных предпочтений [15, 20, 21].

Важным для выбора препарата, его дозы является понимание, в каком периоде репродуктивного старения, согласно STRAW+10, находится пациентка [22, 23]. Как известно, в периоде перименопаузы выделяют три этапа: ранний

менопаузальный переход, поздний менопаузальный переход и раннюю постменопаузу. После периода перименопаузы наступает постменопауза, которая также имеет свои характеристики и делится на раннюю и позднюю [22].

Необходимо учитывать, что все изменения, которые происходят в перименопаузе и в постменопаузе, связаны с эндокринными расстройствами. Однако выраженность и характер этих расстройств, характеризующих этапы репродуктивного старения, у каждой пациентки индивидуальны. Кроме того, индивидуален возраст первых проявлений и продолжительность этого периода. Известно, что имеется доказанная корреляция между вазомоторными проявлениями и толщиной интимы-медиа сонной артерии [24]. Эта взаимосвязь не зависит ни от возраста, ни от длительности менопаузы, ни от соотношения окружности талии и бедер, ни от уровня липидов. Женщины с вазомоторными симптомами могут иметь неблагоприятный профиль сердечно-сосудистых рисков по сравнению с женщинами без вазомоторных жалоб [25]. В связи с этим применяемые в препаратах МГТ стероидные гормоны должны обладать минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему и гемостаз.

В период менопаузального перехода (перименопаузы) при интактной матке используют эстроген-гестагенные препараты в циклическом режиме [13, 15] с высокой степенью убедительности и достоверности (A1). Использование в перименопаузе МГТ направлено на частичное восполнение возникшего гормонального дефицита для поддержания качества жизни. Согласно Клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2021 г., в перименопаузе используют или стандартные дозы (2 мг) или низкие (1 мг) дозы эстрогенного компонента в форме эстрадиола или эстрадиола валерата. Выбор гестагенного компонента определен его свойствами и способностью профилактировать возможные осложнения. Важным является профилактика сосудистых и гемостазиологических нарушений.

Прогестаген левоноргестрел обладает 100%-ной биодоступностью и высокой гестагенной активностью, положительно влияя на метаболическое состояние пациентки [17, 26]. В рамках XIV конгресса 2-й Глобальной конференции Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью 2016 г. обсуждались риски возникновения венозных тромбозов, ассоциированных с применением различных гестагенов в сочетании с одним и тем же эстрогеновым компонентом в препаратах КОК [27]. Участниками были пациентки 15–49 лет с венозной тромбоземболией (ВТЭ), впервые диагностированной в период 2001–2013 гг. Авторы исследования изучали отношение шансов возникновения ВТЭ и использования КОК в предыдущем году с поправкой на вредные привычки и болезни. Число дополнительных случаев ВТЭ было самым низким у пациенток, принимавших комбинацию ЛНГ и норгестимата, по сравнению с числом случаев у пациенток, принимавших дезогестрел и ципротерон [28], что также было показано в исследованиях [29–31]. Проведенные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали, что добавление ЛНГ к монотерапии эстрогенами в постме-

нопаузе достоверно улучшает липидный профиль, не оказывая значимого воздействия на активность фибринолиза и параметры коагулограммы [26]. Оральный прогестин ЛНГ не демонстрирует повышение риска венозного тромбоземболизма [31].

Одним из важных фармакокинетических параметров является биодоступность, которая, как уже говорилось, у ЛНГ составляет 100% [17, 26]. Это позволяет поддерживать стабильные концентрации ЛНГ в крови, не требуя создания «запаса дозы». В соответствии с рекомендациями ведущих мировых обществ по менопаузе [32, 33], до 50 лет и при тяжелом течении климактерического синдрома рекомендуется использовать препараты, содержащие 2 мг эстрадиола. К таким препаратам относится ДляЖенс климо - таблетки, содержащие 2 мг эстрадиола и 150 мкг ЛНГ (9 и 12 таблеток). Описанная выше метаболическая нейтральность ЛНГ особо привлекает практикующих врачей. Важным является возможность в перименопаузальном периоде подобрать такой препарат МГТ, который минимизирует риски тромбоземблических осложнений. Комбинация эстрогена с ЛНГ отвечает этим требованиям, обеспечивая индивидуальный подход к каждой пациентке при назначении менопаузальной гормональной терапии.

ЛНГ не оказывает негативного влияния на липиды крови (отсутствует печеночный эффект) [34], т. к. ЛНГ используется совместно с эстрогеном в течение только 12 дней из 28-дневного цикла. Такой интервал не провоцирует прибавку массы тела [19–34].

Обладая остаточной андрогенностью, ЛНГ способствует купированию астенодепрессивного синдрома [17, 29, 35], облегчает состояние при сниженной работоспособности и нормализует когнитивные способности [16, 36–39]. Воздействие на когнитивную функцию было продемонстрировано на цереброкортикальной культуре нейронов 17-дневных эмбрионов крыс. ЛНГ приводит к повышению экспрессии рецепторов эстрогенов и усиливает нейротропный эффект, увеличивая выживаемость нейронов [40]. Именно сочетание эстрогенного и гестагенного компонентов способствует улучшению когнитивных функций [40, 41]. Поэтому препарат с ЛНГ в составе является препаратом выбора при астенодепрессивном синдроме у пациенток в перименопаузе [17, 18, 29, 41], благодаря в т. ч. положительному влиянию на выживаемость нейронов [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты менопаузальной гормональной терапии, содержащие ЛНГ, отличаются высоким профилем безопасности. Повышение грамотности врачей о препаратах менопаузальной гормональной терапии, в т. ч. содержащих два компонента – эстроген и левоноргестрел в циклическом режиме, позволит использовать МГТ у более широкого круга пациенток в перименопаузальном и постменопаузальном периодах. 

Поступила / Received 28.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2022

Принята в печать / Accepted 18.03.2022

## Список литературы / References

- Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: should hormone therapy be discontinued? *Maturitas*. 2020;138:76–77. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.022>.
- 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/endoocr/bqaa127>.
- Якушевская О.В., Юренева С.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;(1):78–83. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-v-usloviyakh-pandemii-koronavirusnoy-infektsii-covid-19>. Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopausal Hormonal Therapy During COVID-19 Pandemic. *Doktor.Ru*. 2021;(1):78–83. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/ginekologiya/menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-v-usloviyakh-pandemii-koronavirusnoy-infektsii-covid-19>.
- Karlberg J., Chong D.S., Lai W.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol*. 2004;159(3):229–231. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh056>.
- Mauvais-Jarvis F., Merz N.B., Barnes P.J., Brinton R.D., Carrero J.J., DeMeo D.L. et al. Sex and gender: modifiers of health, disease and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565–582. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0).
- 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>.
- Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
- Coronavirus Disease-19: the first 7755 cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect*. 2020;11(2):85–90. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.2.05>.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- Klein S.L., Dhakal S., Ursin R.L., Deshpante S., Sandberg K., Mauvais-Jarvis F. Biological sex impacts COVID-19 outcomes. *PLoS Pathog*. 2020;16(6):e1008570. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008570>.
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L., Tannenbaum C., Klein S.L. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Ермакова Е.И. и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации*. М.; 2021. 85 с. Режим доступа: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>. Adamian L.V., Andreeva E.N., Artimuk N.V., Ashrafyan L.A., Balan V.E., Ermakova E.I. et al. *Menopause and menopausal condition in women: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 85 p. (In Russ.) Available at: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
- de Villiers T.J., Pines A., Panay N., Gambacciani M., Archer D.F., Babiak R.J. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16(3):316–337. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.795683>.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
- Davis S.R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women – the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):980–992. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00284-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00284-3).
- Lello S., Cavani A. Ethinylestradiol 20 mcg plus Levonorgestrel 100 mcg: clinical pharmacology. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:102184. <https://doi.org/10.1155/2014/102184>.
- Lowenstein L., Shechter A., Porst H., Tripodi F., Reisman Y. Physicians' attitudes towards androgen replacement therapy for male and female sexual dysfunction. *Int J Impot Res*. 2016;28(2):57–60. <https://doi.org/10.1038/ijir.2016.2>.
- Krishnan S., Kiley J. The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 µg/levonorgestrel 100 µg + ethinyl estradiol 10 µg. *Int J Womens Health*. 2010;2:235–239. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s6437>.
- Roehm E. A reappraisal of Women's Health Initiative Estrogen-Along Trial: long-term outcomes in women 50–59 years of age. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:713295. <https://doi.org/10.1155/2015/713295>.
- Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Баранов И.И., Белая Д.Е., Бобров С.А., Воронцова С.О. и др. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. *Акушерство и гинекология*. 2021;(3):210–221. Режим доступа: [https://gynendo.ru/wp-content/uploads/2021/09/Konsensus\\_Algoritmy\\_menedjmenta\\_menopauzy.pdf?ysclid=L10rjhens](https://gynendo.ru/wp-content/uploads/2021/09/Konsensus_Algoritmy_menedjmenta_menopauzy.pdf?ysclid=L10rjhens). Ashrafyan L.A., Balan V.E., Baranov I.I., Belaya D.E., Bobrov S.A., Vorontsova S.O. Algorithms for menopausal hormone therapy during the period of peri and postmenopause. Joint position statement of RSOГ RAM, AGE, RAOP experts. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(3):210–221. (In Russ.) Available at: [https://gynendo.ru/wp-content/uploads/2021/09/Konsensus\\_Algoritmy\\_menedjmenta\\_menopauzy.pdf?ysclid=L10rjhens](https://gynendo.ru/wp-content/uploads/2021/09/Konsensus_Algoritmy_menedjmenta_menopauzy.pdf?ysclid=L10rjhens).
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–1168. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>.
- Soules M.R., Sherman S., Parrott E., Rebar R., Santoro N., Utian W., Woods N. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gen Based Med*. 2001;10(9):843–848. <https://doi.org/10.1089/152460901753285732>.
- Lambrinoudaki I., Augoulea A., Armeni E., Rizo D., Alexandrou A., Creata M. et al. Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women. *Climacteric*. 2012;15(4):350–357. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.618564>.
- 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):353–361. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.016>.
- Terauchi M., Honjo H., Mizunuma H., Aso T. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(6):1647–1656. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2222-9>.
- Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015;350:h2135. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2135>.
- Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257–2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111840>.
- Sidney S., Cheetham T.C., Connell F.A., Ouellet-Hellstrom R., Graham D.J., Davis D. et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2012;87(1):93–100. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.09.015>.
- Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund C.W., Skjeldstad F.E., Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 2011;343:d6423. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6423>.
- Connell N.T., Connors J.M. Venous thromboembolism in hormonal milieu. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(5):327–332. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000599>.
- Birkhäuser M.H., Panay N., Archer D.F., Barlow D., Gambacciani M., Goldstein S. et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric*. 2008;11(2):108–123. <https://doi.org/10.1080/13697130801985921>.
- Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(1):25–54. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c617e6>.
- ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1453–1472. <https://doi.org/10.1097/00006250-200606000-00055>.
- Burdová K., Kancheva R., Hill M. Results of a long-term study in hormone replacement therapy with Klimonorm®. *Drugs of Today*. 2001;37(Suppl. C): 23–29. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/286332146\\_Results\\_of\\_a\\_long-term\\_study\\_in\\_hormone\\_replacement\\_therapy\\_with\\_KlimonormR](https://www.researchgate.net/publication/286332146_Results_of_a_long-term_study_in_hormone_replacement_therapy_with_KlimonormR).
- Zimmermann T., Wisser K.-H., Dietrich H., Domhardt R. Postmarketing surveillance studies of Klimonorm® in Central and Eastern Europe. *Drugs*

- of Today. 2001;37(Suppl. C):19–22. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/287165620\\_Postmarketing\\_surveillance\\_studies\\_of\\_KlimonormR\\_in\\_Central\\_and\\_Eastern\\_Europe](https://www.researchgate.net/publication/287165620_Postmarketing_surveillance_studies_of_KlimonormR_in_Central_and_Eastern_Europe).
37. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Schulz K.F., Helmerhorst F.M. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;8(4):CD003987. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003987>.
  38. Fonseca H.P., Scapinelli A., Aoki T., Aldrighi J.M. Androgen deficiency in women. *Rev Assoc Med Bras.* (1992). 2010;56(5):579–582. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000500021>.
  39. Jayaraman A., Pike C.J. Differential effects of synthetic progestagens on neuron survival and estrogen neuroprotection in cultured neurons. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;84(1–2):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.01.003>.
  40. Newhouse P., Albert K. Estrogen, stress, and depression: a neurocognitive model. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(7):727–729. <https://doi.org/10.1001/jama-psychiatry.2015.0487>.
  41. Rubinow D.R., Johnson S.L., Schmidt P.J., Girdler S., Gaynes B. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety.* 2015;32(8):539–549. <https://doi.org/10.1002/da.22391>.

### Информация об авторе:

**Кархалис Людмила Юрьевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач – акушер-гинеколог, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1; врач – акушер-гинеколог, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корп. 2; lomela@mail.ru

### Information about the author:

**Liudmila Yu. Karakhalis**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Regional Center for Family Health and Reproduction; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350007, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Regional Clinical Hospital No. 2; 6, Bldg. 2, Krasnykh partizan St., Krasnodar, 350012, Russia; lomela@mail.ru

# Иммунологическое обоснование комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени

Л.В. Ткаченко, <https://orcid.org/0000-0002-1935-4277>, tkachenko.fuv@mail.ru

Н.И. Свиридова, <https://orcid.org/0000-0002-3175-4847>, n.i.sviridova@yandex.ru

Т.В. Складановская, <https://orcid.org/0000-0002-1427-610X>, yanechka2000@yandex.ru

И.А. Гриценко, <https://orcid.org/0000-0001-6761-2990>, irina-gritsenko@yandex.ru

С.Г. Шишиморова, <https://orcid.org/0000-0002-0729-7869>, trigerz@mail.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

## Резюме

**Введение.** Развитию инвазивного рака шейки матки предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести, представляющие собой патологический процесс, при котором в толще многослойного плоского эпителия шейки матки появляются клетки с различной степенью атипии и нарушением дифференцировки.

**Цель.** Изучить влияние комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени на динамику показателей локального цитокинового статуса и параметров аутоиммунитета.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 86 пациенток в возрасте от 35 до 40 лет с морфологически верифицированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. Основную группу составили 52 пациентки, которым наряду с радиоволновой деструкцией шейки матки назначали иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью Гроприносин по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней за 10–14 дней до деструкции и аналогичные 2 курса через 10–14 дней после нее. В группу сравнения вошли 34 пациентки, которым проводилась только радиоволновая деструкция шейки матки.

**Результаты.** Анализ исходов плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени через 6 мес. показал, что в основной группе регрессия CIN I наблюдалась у 92,3% пациенток, персистенция – в 7,7% случаев, в то время как в группе сравнения регрессия CIN I отмечена в 73,5% случаев, персистенция – у 26,5% больных.

**Выводы.** Проведение комплексной терапии, включающей радиоволновую деструкцию и применение препарата с иммуностимулирующей и противовирусной активностью Гроприносин у пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени, приводит к устранению исходного дисбаланса цитокинов и нормализации уровней аутоантител, способствуя снижению вероятности персистенции ВПЧ и прогрессии CIN.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки, радиоволновая деструкция, инозин пранобекс

**Для цитирования:** Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Складановская Т.В., Гриценко И.А., Шишиморова С.Г. Иммунологическое обоснование комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. *Медицинский совет.* 2022;16(5):118–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-118-127>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Immunological substantiation of complex therapy in patients with mild HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia

Liudmila V. Tkachenko, <https://orcid.org/0000-0002-1935-4277>, tkachenko.fuv@mail.ru

Natalia I. Sviridova, <https://orcid.org/0000-0002-3175-4847>, n.i.sviridova@yandex.ru

Tatyana V. Skladanovskaya, <https://orcid.org/0000-0002-1427-610X>, yanechka2000@yandex.ru

Irina A. Gritsenko, <https://orcid.org/0000-0001-6761-2990>, irina-gritsenko@yandex.ru

Svetlana G. Shishimorova, <https://orcid.org/0000-0002-0729-7869>, trigerz@mail.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

## Abstract

**Introduction.** As is known, the development of invasive cervical cancer is preceded by cervical intraepithelial neoplasia of varying severity, which is a pathological process in which cells with varying degrees of atypia and impaired differentiation appear in the thickness of the stratified squamous epithelium of the cervix.

**Objective.** To study the effect of complex therapy in patients with mild HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia on the dynamics of local cytokine status and autoimmunity parameters.

**Materials and methods.** The study included 86 patients aged 35 to 40 years with morphologically verified mild cervical intraepithelial neoplasia. The main group consisted of 52 patients who, along with radio wave destruction of the cervix, were prescribed

an immunostimulating drug with antiviral activity “Groprinosin-Richter” 1000 mg 3 times a day for 10 days 10–14 days before destruction and similar 2 courses after 10–14 days after it. The comparison group included 34 patients who underwent only radio wave destruction of the cervix.

**Results.** An analysis of the outcomes of low-grade squamous intraepithelial lesions after 6 months showed that in the main group, CIN I regression was observed in 92.3% of patients, persistence – in 7.7% of cases, while in the comparison group, CIN I regression was noted in 73.5% of cases, persistence – in 26.5% of patients.

**Conclusions.** Conducting complex therapy, including radio wave destruction and the use of a drug with immunostimulating and antiviral activity “Groprinosin-Richter” in patients with low-grade HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia, leads to the elimination of the initial imbalance of cytokines and normalization of autoantibody levels, helping to reduce the likelihood of HPV persistence and CIN progression to invasive cervical cancer uterus.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, Inosine pronabex. cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, radio wave destruction, Inosine pronabex

**For citation:** Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Gritsenko I.A., Skladanovskaya T.V., Shishimorova S.G. Immunological substantiation of complex therapy in patients with mild HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):118–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-118-127>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В условиях неблагоприятной демографической ситуации, складывающейся на территории Российской Федерации за последние годы, сохранение репродуктивного здоровья женщин является одним из приоритетных направлений акушерско-гинекологической службы системы здравоохранения.

Как известно, рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у женщин. Это ведущая злокачественная опухоль в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах и важнейшая медицинская и социальная проблема во всех экономически развитых странах [1, 2].

Ежегодно в мире диагностируется около 604 тыс. новых случаев РШМ и почти 342 тыс. летальных исходов от него<sup>1</sup>. В Российской Федерации распространенность заболевания составляет 126,8 на 100 тыс. населения, а летальность в течение одного года с момента установления диагноза – 13,5% [3]. За последние 10 лет заболеваемость РШМ в России выросла на 25%, а смертность от РШМ – на 4,31%. Обращает на себя внимание тот факт, что в последние годы наблюдается тенденция к существенному росту доли женщин репродуктивного возраста, страдающих РШМ [1, 2]. Так, среди молодых женщин, умерших от онкологических заболеваний в возрасте 30–34 лет, практически каждая четвертая умерла от РШМ [1].

Известным является факт, что развитию инвазивного рака шейки матки предшествуют предраковые состояния – цервикальные интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN), представляющие собой патологический процесс, при котором в толще многослойного плоского эпителия шейки матки появляются клетки с различной степенью атипии и нарушением дифференцировки [4, 5].

Данные общемировой статистики в отношении частоты встречаемости цервикальной интраэпителиальной неоплазии внушают тревогу. Установлено, что ежегодно

в мире диагностируется около 30 млн новых случаев CIN I и более 10 млн случаев CIN II–III [1]. Более благополучная ситуация отмечается сегодня в США, развитых странах Европы и Азии. Однако даже там имеет место отчетливая тенденция к росту диагностированных CIN и рака шейки матки [1, 6].

Установлено, что при отсутствии отягощающих факторов цервикальные интраэпителиальные неоплазии низкой степени в 30–60% случаев подвергаются регрессии в течение 3–5 лет, в то время как у 10–30% женщин, имеющих нормальную цитологическую картину цервикального эпителия и являющихся носителями ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, наблюдается прогрессирование CIN I до CIN III и карциномы *in situ*, а у 1,5% пациенток – развитие инвазивного рака шейки матки [1]. Вместе с тем, независимо от тяжести CIN и наличия ВПЧ высокого онкогенного риска, вероятность регрессии заболевания снижается на 21% каждые 5 лет [5, 7].

Как известно, факторами риска развития предраковых состояний и рака шейки матки являются: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, ранние и/или частые роды и аборт в анамнезе, сопутствующие урогенитальные инфекции и нарушения микробиоценоза влагалища, табакокурение, иммунодефицитные состояния, генетическая предрасположенность, и др. [5, 8].

Общепризнанным этиологическим фактором возникновения РШМ и предшествующих ему дисплазий является инфицирование цервикальных тканей вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска [1, 8–11]. Установлено, что ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (преимущественно 16-го и 18-го типов) обнаруживаются в 30–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки и в 90% – инвазивного РШМ [1]. Существует две формы папилломавирусной инфекции (ПВИ) [1, 9, 11]: продуктивная, при которой ДНК вируса находится в инфицированной клетке в свободной эписомальной форме, и интегративная, или трансформирующая, при которой ДНК вируса встраивается в геном инфицированной клетки, утрачивая свою индивидуальность.

<sup>1</sup> Cervix.uteri/Globocan. 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/fact-sheets/cancer/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.

Доказанным является тот факт, что ВПЧ способен длительно персистировать в многослойном плоском эпителии. Установлено, что особенности иммунной защиты конкретного организма влияют не только на возможность реинфицирования, но и, главное, на исход длительной персистенции вируса папилломы человека. Согласно многочисленным исследованиям, практически у каждой третьей пациентки при персистенции ПВИ отмечается прогрессирование заболевания [9, 11, 12]. Персистирование вируса, приводящее к инициированию канцерогенеза, обусловлено, с одной стороны, онкогенностью ВПЧ и его уклонением от надзора иммунной системы посредством ограничения репликационного цикла эпителия, отсутствия виремии и цитолиза, а с другой стороны, способностью ВПЧ вызывать локальную иммуносупрессию за счет вирусных белков [13].

Учитывая тот факт, что с позиции клинической иммунологии реализация клеточной трансформации эпителия при ПВИ представляет собой вторичное иммунодефицитное состояние, основной целью ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями является удаление инфицированных клеток эпителия вплоть до базального слоя с применением деструктивных методов лечения на фоне коррекции системных и локальных иммунологических нарушений [14–21].

Анализ доказательной научной базы по клинико-иммунологической эффективности препарата инозин пранобекс (Гроприносин, ООО «Гедеон Рихтер Фарма») свидетельствует о его выраженной иммуностимулирующей активности в сочетании с неспецифическим противовирусным действием. Инозин пранобекс – синтетическое производное пурина, по своему химическому строению представляет собой комплекс, содержащий инозин и N,N-диметиламино-2-пропанол в молярном соотношении 1:3. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, при этом второй компонент (пранобекс) повышает его доступность для лимфоцитов. Инозин пранобекс стимулирует биохимические процессы в макрофагах, восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает бластогенез в популяции моноцитов, а также стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов. Кроме того, стимулирует активность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию IgG, интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), интерлейкинов IL-1 и IL-2, снижает образование противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Механизм противовирусного действия инозина пранобекса обусловлен ингибированием вирусной РНК и дигидроптероатсинтетазы, участвующей в репликации вирусов; усилением подавленного вирусами синтеза мРНК лимфоцитов, что влечет за собой уменьшение синтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, а также повышением продукции лимфоцитов, обладающих противовирусными свойствами альфа- и гамма-интерферонов<sup>2</sup>.

Согласно данным многочисленных исследований, иммуностимулирующая и противовирусная терапия пре-

паратом инозин пранобекс приводит к элиминации ПВИ и полной эпителизации шейки матки, значительно снижая частоту рецидивов и повышая эффективность деструктивных методов лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [9, 11, 22–26].

**Цель исследования:** изучить влияние комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени на динамику показателей локального цитокинового статуса и параметров аутоиммунитета.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 86 пациенток в возрасте от 35 до 40 лет с морфологически верифицированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени (CIN I), обратившихся в клинко-диагностическую поликлинику ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2» за период с 11.2019 по 02.2021 г. Проведение данного исследования было одобрено региональным независимым этическим комитетом ГУ ВМНЦ. От каждой пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании и обработку персональных данных.

Критериями включения в исследование явились: возраст пациенток от 35 до 40 лет, наличие впервые гистологически верифицированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени, цитологически подтвержденный диагноз LSIL; отсутствие аномалий в мазках из цервикального канала; удовлетворительная кольпоскопическая картина (картина поражений шейки матки на фоне зоны трансформации I типа); наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР); согласие использовать барьерный метод контрацепции в течение всего периода исследования; информированное добровольное согласие пациенток на проведение необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критериями исключения явились: наличие инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления; наличие терапии иммуномодулирующими препаратами в течение последних 6 мес.; положительные тесты RW или ВИЧ; тяжелые формы экстрагенитальной патологии; нарушение свертываемости крови; злокачественные новообразования любой локализации; индивидуальная непереносимость используемых лекарственных препаратов; беременность; период грудного вскармливания.

Все пациентки, включенные в исследование, случайным образом были распределены на две группы. Основную группу составили 52 пациентки, которым наряду с активным ведением (применение радиоволновой деструкции шейки матки с использованием радиохирургического аппарата «Сургитрон») назначали иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью Гроприносин (по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней за 10–14 дней до деструкции и аналогичные 2 курса через 10–14 дней после нее).

В группу сравнения вошли 34 пациентки, которым согласно клиническим рекомендациям (протоколам диагно-

<sup>2</sup> Vidal 2019. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: Астрафармсервис; 2019. 857 с. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/groprinosin>.

стики и ведения больных) «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки – 2020 г.» была выбрана тактика активного ведения в объеме радиоволновой деструкции шейки матки.

Согласно протоколу исследования исходно и через 6 мес. всем пациенткам проводили: общеклиническое обследование, цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса (жидкостная цитология с оценкой полученных препаратов в соответствии с классификацией Bethesda – The Bethesda System, TBS 2014), ВПЧ-тестирование (качественное и количественное (оценка вирусной нагрузки) генотипирование 12 типов ВПЧ ВКР методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ) с помощью набора реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» в соответствии с рекомендациями производителя ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)) и расширенную кольпоскопию [12]. Биопсию шейки матки с последующим гистологическим исследованием выполняли под кольпоскопическим контролем из наиболее измененных участков шейки матки с использованием радиохирургического аппарата «Сургитрон» на этапе включения в исследование и через 6 мес. (при наличии показаний в соответствии с клиническими рекомендациями) после деструкции.

Кроме того, исходно, через 3 и 6 мес. от начала наблюдения нами проведена динамическая оценка параметров местного иммунитета и аутоиммунитета.

Концентрацию цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) в цервикагинальной слизи (забор осуществлялся на 7–9-й день менструального цикла) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) по инструкциям, приложенным к данным тест-системам. Анализ полученных данных проводился по стандартной калибровочной кривой с последующим определением концентрации изучаемых цитокинов в пг/мл [12].

Оценка параметров аутоиммунитета выполнялась методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специальных наборов реагентов («ЭЛИ-П-Комплекс», производство медицинского иммунологического центра «Иммункулус», Москва). Данный набор применяется для полуколичественного определения регуляторных аутоантител класса IgG в сыворотке крови обследуемых пациенток. Среди изучаемых аутоантител наибольшее внимание уделяли уровню аутоантител к двухспиральной ДНК и белку S-100, маркеру процессов апоптоза [12, 20]. Оценка результатов, полученных в ходе настоящего исследования, проводилась в соответствии с алгоритмом, разработанным производителем набора реагентов (производство медицинского иммунологического центра «Иммункулус», Москва). Границы физиологического уровня аутоантител к используемым антигенам находятся в диапазоне от -20 до +10% от уровня средней индивидуальной иммунореактивности; пограничные (умеренные) отклонения уровня аутоантител: от +11 до +20% и от -21 до -30%. Достоверными принято считать отклонения, которые находятся в диапазоне более +20% и менее -30% [12, 27, 28]. Контрольную группу для сопоставления параметров мест-

ного иммунитета и аутоиммунитета составили 30 здоровых женщин в возрасте от 35 до 40 лет.

Длительность наблюдения за пациентками составила 6 мес. Основой оценки эффективности лечения CIN I явился расчет доли пациенток с полной регрессией CIN I через 6 мес. после радиоволновой деструкции. Критерии полной регрессии CIN I: отсутствие признаков CIN I при проведении расширенной кольпоскопии; негативация ДНК-ВПЧ; отрицательный результат цитологического исследования цервикального соскоба; отсутствие морфологических признаков CIN I в биоптате.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программы Microsoft Excel, а также статистического пакета Statgraphics Centurion 18 (разработчик – Statgraphics Technologies Inc.), накопление и визуализация данных – в программе Microsoft Excel 2010 (разработчик Microsoft Inc.). Для количественных параметров выполнялась проверка гипотезы о нормальности распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. С учетом принятой гипотезы далее были определены: среднее значение (M), стандартное отклонение M $\pm$ (SD). Данные представлены в виде SD. Значимость различий сопоставляемых средних величин определялась для независимых данных по t-критерию Стьюдента, для связанных групп использован парный t-критерий. Для качественных данных определялась частота встречаемости (%), для сравнения изучаемых независимых групп использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона, для связанных групп – критерий Мак-Немара. Статистически значимыми считались отличия при наименьшем уровне значимости  $p < 0,05$ . Для номинальных переменных рассчитывался риск с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ) [12].

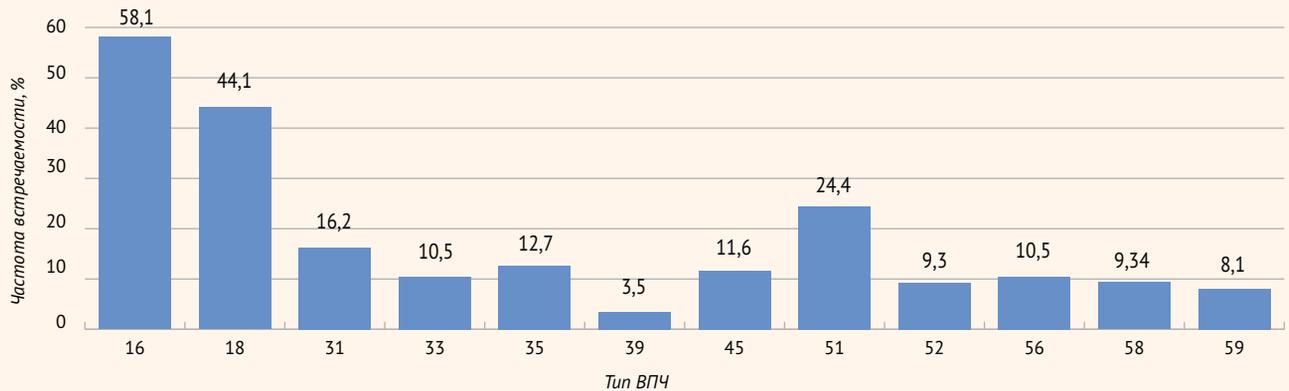
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распределения типов ВПЧ у обследуемой когорты пациенток выявил, что среди высокоонкогенных типов преобладали: 16 (58,1%), 18 (44,1%), 31 (16,2%) и 51 (24,4%) (рис. 1). В ходе проведения распределения пациенток с CIN I по количеству одновременно выявленных типов ВПЧ установлено, что в подавляющем большинстве случаев (48,8%) диагностировали только один тип ВПЧ, в то время как у каждой третьей пациентки (32,6%) обнаружено два высокоонкогенных типа ВПЧ. Максимальное количество одновременно диагностируемых типов ВПЧ (6 типов) выявлено у трех пациенток.

В результате анализа данных количественного генотипирования установлено, что среди пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени клинически значимая вирусная нагрузка (от 3 до 5 lg ВПЧ на 100 000 клеток) выявлена у 42 (48,8%) обследуемых, при этом повышенная концентрация ДНК ВПЧ (более 5 lg ВПЧ на 100 000 клеток) диагностирована у 33 (38,4%) больных. Таким образом, «значимая» вирусная нагрузка была выявлена у 75 (87,2%) пациенток.

При проведении расширенной кольпоскопии у обследуемой когорты пациенток выявлены аномальные кольпоскопические картины, характеризующиеся наличием

- **Рисунок 1.** Распространенность серотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у пациенток с CIN I  
 ● **Figure 1.** Prevalence of oncogenic high-risk human papillomavirus serotypes in patients with CIN I



слабовыраженных поражений многослойного плоского эпителия шейки матки (табл. 1), что в сочетании с наличием высокоонкогенных типов ВПЧ явилось показанием к выполнению биопсии.

В соответствии с критериями включения все пациентки имели цитологически подтвержденный диагноз LSIL (при отсутствии аномальных изменений в мазках из цервикального канала), который коррелировал с морфологически верифицированной CIN I.

Согласно результатам иммунологического исследования у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией установлено статистически значимое снижение ( $p < 0,001$ ) концентрации IL-1 $\beta$  на фоне незначительного ( $p > 0,05$ ) повышения концентраций цитокинов IL-4, IL-10, TNF и IFN- $\gamma$  (табл. 2). Данные изменения свидетельствуют о наличии выраженных дисфункциональных изменений Th-1 клеточного иммунного ответа, характеризующихся дисбалансом секреции цитокинов. Это создает условия для персистенции папилломавирусной инфекции, что способствует прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Согласно данным проведенного исследования, у 75 (87,2%) пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией слабой степени, имеющих клинически значимую или повышенную вирусную нагрузку, установлен выраженный дисбаланс параметров аутоиммунитета. Обращает на себя внимание статистически значимое снижение ( $p < 0,001$ ) уровней аутоантител к двуспиральной ДНК (-36,28 (2,04)%) в сравнении с женщинами контрольной группы (-4,12 (1,06)%), а также выраженный дисбаланс профилей аутоантител к белку S-100, который играет значимую роль в регуляции и упорядочении процессов апоптоза (рис. 2). Кроме того, следует отметить тот факт, что у 11 (12,8%) обследуемых, концентрация ДНК ВПЧ которых была расценена как малозначимая, диагностировано пограничное (умеренное) отклонение уровней аутоантител к двуспиральной ДНК (-28,81 (1,74)%) в сочетании с незначительным дисбалансом профилей аутоантител к белку S-100. Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания уровней аутоантител к двуспиральной ДНК и белку S-100 в сыворотке крови методом «ЭЛИ-П-тест» может быть использовано в качестве маркеров прогнозирования развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

В соответствии с протоколом исследования все пациентки случайным образом были распределены на две группы: основная группа ( $n = 52$ ), в которой наряду с активным ведением (применение радиоволновой деструкции шейки матки с использованием радиохирургического аппарата «Сургитрон») назначали иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью Гроприносин (по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней за 10–14 дней до деструкции и аналогичные 2 курса через 10–14 дней после нее); группа сравнения ( $n = 34$ ), в которой согласно клиническим рекомендациям (протоколам диагностики и ведения больных) «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» была выбрана тактика активного ведения в объеме радиоволновой деструкции шейки матки. В соответствии с клиническими рекомендациями «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» динамическое наблюдение пациенток после хирургического лечения LSIL проводилось посредством цитологического исследования микропрепаратом шейки матки и ВПЧ-тестирования через 6 мес. [27]. Динамическая оценка показателей цитокинового статуса и параметров аутоим-

● **Таблица 1.** Результаты кольпоскопического исследования пациенток с CIN I

● **Table 1.** Results of colposcopic examination of patients with CIN I

| Кольпоскопический признак   | Частота выявления, % |
|---|----------------------|
| Ацетобелый эпителий (тонкий, плоский или слегка приподнятый над поверхностью, с неровными, нечеткими краями; сохраняется недолго) | 75 (87,2%)           |
| Мозаика (нежная, регулярная, расположена плоско, реакция на укус слабая)  | 64 (74,4%)           |
| Пунктация (нежная, регулярная, расположена плоско, реакция на укус слабая)  | 58 (67,4%)           |
| Лейкоплакия (кератоз) (плоская или слегка приподнятая над поверхностью)   | 32 (37,2%)           |
| Йоднегативное окрашивание (частичное, нерезко выраженное)   | 86 (100%)            |

● **Таблица 2.** Динамика концентрации цитокинов в цервикальной слизи у пациенток с CIN I  
 ● **Table 2.** Changes in cytokine levels in cervical mucus in patients with CIN I

| Группы пациенток            |              | Показатели, пг/мл                                 |   |   |   |  |
|-----------------------------|--------------|---|---|---|---|--|
|                             |              | IL-1 $\beta$                                      | IL-4  | IL-10   | TNF   | IFN- $\gamma$                                      |
| Контрольная группа (n = 30) |              | 1 246,54 (161,2)                                  | 182,23 (19,77)                                | 170,41 (22,48)                                | 140,26 (18,03)                                | 208,44 (17,12)                                     |
| Основная группа (n = 52)    | Исходно      | 389,38 (29,04)*<br>(p = 0,02)                     | 274,34 (36,01)<br>(p = 0,06)*                 | 238,58 (26,12)<br>(p = 0,06)*                 | 193,56 (22,14)<br>(p = 0,06)*                 | 258,04 (20,22)<br>(p = 0,09)*                      |
|                             | Через 3 мес. | 2 063,71 (194,02)<br>(p = 0,002)**; (p = 0,04)*** | 230,66 (28,46)<br>(p = 0,08)**; (p = 0,08)*** | 160,12 (15,08)<br>(p = 0,05)**; (p = 0,07)*** | 278,79 (32,13)<br>(p = 0,06)**; (p = 0,09)*** | 2 451,38 (212,06)<br>(p = 0,002)**; (p = 0,002)*** |
|                             | Через 6 мес. | 923,15 (48,42)<br>(p = 0,02)**; (p = 0,04)***     | 242,18 (24,02)<br>(p = 0,06)**; (p = 0,06)*** | 187,75 (31,14)<br>(p = 0,06)**; (p = 0,1)***  | 189,65 (21,46)<br>(p = 0,3)**; (p = 0,2)***   | 213,16 (14,05)<br>(p = 0,08)**; (p = 0,09)***      |
| Группа сравнения (n = 34)   | Исходно      | 458,64 (38,24)<br>(p = 0,01)*                     | 290,62 (40,03)<br>(p = 0,06)*                 | 216,31 (22,16)<br>(p = 0,06)*                 | 188,05 (21,44)<br>(p = 0,06)*                 | 270,72 (19,12)<br>(p = 0,1)*                       |
|                             | Через 3 мес. | 463,23 (34,65)<br>(p = 0,3)**                     | 266,62 (20,17)<br>(p = 0,2)**                 | 202,16 (18,11)<br>(p = 0,2)**                 | 236,94 (21,15)<br>(p = 0,3)**                 | 335,69 (28,23)<br>(p = 0,08)**                     |
|                             | Через 6 мес. | 588,92 (51,04)<br>(p = 0,1)**                     | 289,18 (33,02)<br>(p = 0,2)**                 | 210,24 (30,18)<br>(p = 0,2)**                 | 165,69 (16,08)<br>(p = 0,2)**                 | 264,32 (12,28)<br>(p = 0,4)**                      |

\* Различия в сравнении с показателями контрольной группы (t-критерий Стьюдента).

\*\* Различия в сравнении с показателями до лечения (парный t-критерий Стьюдента).

\*\*\* Статистически значимые различия в сравнении с показателями группы сравнения (t-критерий Стьюдента).

мунитета осуществлялась через 3 и через 6 мес. от начала лечения.

Через 2 мес. после окончания иммунопротивовирусной терапии препаратом Гроприносин выявлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение в цервикальной слизи концентрации цитокина INF- $\gamma$  до 2 451,38 (212,06) пг/мл, а также повышение концентрации IL-1 $\beta$  до 2 063,71 (194,02) пг/мл на фоне незначительного увеличения ( $p > 0,05$ ) концентрации IL-4, IL-10, в то время как в группе сравнения статистически значимых изменений концентрации цитокинов отмечено не было. Полученные данные свидетельствуют об устранении исходных дисфункциональных изменений Th-1-клеточного иммунного ответа у пациенток основной группы.

В ходе динамической оценки параметров аутоиммунитета по истечении трех месяцев от начала лечения у пациенток основной группы отмечена нормализация содержания уровней аутоантител в 80,7% случаев ( $\chi^2 = 9,4$ ,  $p < 0,001$ ), статистически значимое улучшение показателей уровня аутоантител – у 16 (19,3%) пациенток ( $\chi^2 = 4,4$ ,  $p = 0,04$ ). Полученные данные свидетельствовали об активации процессов апоптоза у данной когорты пациенток и снижении риска прогрессии CIN I до предраковых состояний, а также инвазивного рака шейки матки. Обращает на себя внимание отсутствие значимых изменений иммунореактивности ( $p > 0,05$ ) практически у каждой третьей пациентки группы сравнения (32,4%), что позволяет думать о сохраняющейся персистенции папилломавирусной инфекции у данной когорты пациенток.

Цитологическое исследование, проведенное через 6 мес. от начала лечения, показало отсутствие патологических изменений у 48 (92,3%) пациенток основной группы, и лишь в 7,7% случаев были выявлены признаки, характерные для LSIL (в последующем гистологически верифицированные как CIN I), в то время как в группе сравнения нормальные результаты цитологического исследования

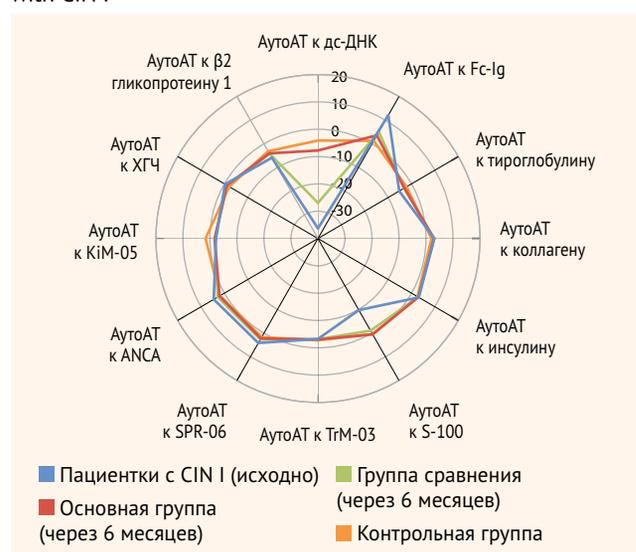
диагностированы у 25 (73,5%), а заключение LSIL установлено в 26,5% случаев, что было чаще, чем в основной группе ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,02$ ; ОР 3,4; 95% ДИ 1,15–10,2).

Согласно результатам количественного генотипирования ВПЧ ВКР через 6 мес. от начала лечения полная элиминация ВПЧ диагностирована у 48 (92,3%) пациенток основной группы, что было чаще, чем в группе сравнения ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,02$ ; ОР 1,25; 95% ДИ 1,1–1,6). Клинически малозначимая вирусная нагрузка установлена у 3 (5,8%) больных, и лишь у одной пациентки (1,9%) с верифицированным сочетанием шести типов ВПЧ сохранялась клинически значимая вирусная нагрузка.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе сравнения полная элиминация ВПЧ выявлена у 25 (73,5%),

● **Рисунок 2.** Динамика изменений содержания аутоантител у пациенток с CIN I

● **Figure 2.** Trends of changes in autoantibody levels in patients with CIN I



клинически малозначимая вирусная нагрузка диагностирована в 11,8% случаев, в то время как клинически значимая и повышенная вирусная нагрузка установлена у 5 (14,7%) обследуемых ( $\chi^2 = 5,1$ ;  $p = 0,02$ ). Это свидетельствует о персистирующем течении ПВИ у данной когорты пациенток и сохраняющемся риске прогрессии плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий.

При выполнении расширенной кольпоскопии у 4 (7,7%) пациенток основной группы и 9 (26,5%) обследуемых группы сравнения сохранялись аномальные кольпоскопические картины, характеризующиеся наличием слабовыраженных изменений многослойного плоского эпителия, верифицированные впоследствии морфологически как CIN I ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,02$ ; ОР 3,4; 95% ДИ 1,15–10,2).

Данные иммунологического исследования, проведенного через 6 мес. от начала лечения в основной группе, выявили статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение концентрации цитокина IFN- $\gamma$ , сопоставимое с показателями контрольной группы (табл. 2), что, вероятно, можно объяснить подавлением репликации вируса папилломы человека высокоонкогенного риска и устранением локальных воспалительных изменений в многослойном плоском эпителии шейки матки. Выявленные изменения цитокинового статуса пациенток группы сравнения в динамике свидетельствовали о сохраняющемся нарушении работы клеточных механизмов иммунитета, следствием чего является персистенция ПВИ с последующим прогрессированием неопластических процессов.

Спустя 6 мес. от начала лечения нормализация уровня аутоантител отмечена у 48 (92,3%) пациенток, что было чаще, чем в группе сравнения (73,5%) ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,02$ ; ОР 3,4; 95% ДИ 1,15–10,2), а статистически значимое улучшение параметров аутоиммунитета диагностировано в 7,7% случаев ( $\chi^2 = 4,97$ ;  $p = 0,04$ ; ОР 0,51; 95% ДИ 0,35–0,74). Полученные данные свидетельствуют об устранении исходного дисбаланса показателей иммунореактивности до значений, сопоставимых с показателями контрольной группы (рис. 2).

Кроме того, обращает на себя внимание достоверное повышение среднего содержания профилей аутоантител к двуспиральной ДНК (-7,78 (1,46)%) и белку S-100 (0,26 (0,15)%) у пациенток основной группы ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Результаты лечения больных группы сравнения свидетельствуют о сохраняющемся умеренном снижении уровней аутоантител к двуспиральной ДНК на фоне статистически незначимого повышения профилей аутоантител к белку S-100 ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Данный факт позволяет думать о недостаточной эффективности радиоволновой монодеструкции пациенток с CIN I, ассоциированной с ВПЧ-ВКР, и, как следствие, высоком риске персистенции ВПЧ с последующим развитием неопластических процессов в эпителии шейки матки.

Анализ исходов плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени через 6 мес. показал, что в основной группе регрессия CIN I наблюдалась у 92,3% пациенток, персистенция – в 7,7% случаев, в то время как в группе сравнения регрессия CIN I отмечена в 73,5% случаев, персистенция – у 26,5% больных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на совершенствование методов диагностики и профилактики рака шейки матки, его частота во всем мире неуклонно растет, что требует оптимизации тактики ведения пациенток с угрозой развития злокачественной трансформации многослойного плоского эпителия шейки матки [1, 5, 9, 26].

Как известно, цервикальные интраэпителиальные неоплазии различной степени тяжести предшествуют развитию инвазивного рака шейки матки, который остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований женщин, ассоциированных с вирусом папилломы человека [1, 5, 18, 19]. В связи с этим в последнее десятилетие пристальное внимание ученых приковано к проблеме папилломавирусной инфекции [1, 5, 8, 9, 11, 15, 19, 24, 26].

Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о наличии тесной связи между манифестацией ВПЧ и изменениями в иммунной системе [1, 5, 8, 9, 10, 15, 19, 24, 26]. Достоверно установлено, что после инфицирования клеток многослойного плоского эпителия ВПЧ происходит активация врожденного иммунного ответа. Однако ВПЧ модулирует врожденный иммунный ответ для обеспечения персистенции [11, 13, 26]. Опосредованная ВПЧ дисрегуляция иммунного ответа в период персистенции вируса может способствовать подавлению иммунитета и рассматриваться в качестве необходимого условия для прогрессирования рака шейки матки, ассоциированного с ВПЧ [1, 11, 13, 26].

Выраженность и характер иммунной реактивности зависит от степени диспластических изменений в многослойном плоском эпителии шейки матки обуславливают необходимость включения препаратов с противовирусной и иммуностимулирующей активностью в комплекс лечения пациенток с ВПЧ-ассоциированной CIN.

Как известно, тактика лечения женщин репродуктивного возраста с CIN, ассоциированной с ВПЧ, основана на применении деструктивных методов лечения (хирургический этап) в сочетании с адьювантной противовирусной и иммуностимулирующей терапией (медикаментозный этап) [13, 19, 26]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что хирургический этап лечения позволяет иссечь (экцизия) или разрушить (абляция, вапоризация) патологическую ткань или ее каркас, что способствует решению двух важных задач: обеспечения условий для физиологической эпителизации шейки матки и подавления активности ВПЧ на локальном уровне [13, 26].

Однако воздействие на местном уровне не означает подавление вирусной активности в организме, без которого риск рецидивов папилломавирусной инфекции возрастает многократно [13, 26]. Важно отметить, что препараты чистых интерферонов (ИФН) и их индукторов могут быть неэффективны для лечения папилломавирусной инфекции ввиду резистентности ВПЧ-инфицированных клеток к ИФН, находящейся в прямой зависимости от уровня онкобелков E6 и E7 [26]. Известным является факт, что онкобелки E6 и E7 нейтрализуют противовирусную активность эндогенного и экзогенного ИФН путем избирательного блокирования генов, индуцируемых ИФН [11, 26].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют об эффективности комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных CIN I, включающей радиоволновую деструкцию и применение препарата Гроприносин с иммуностимулирующей и противовирусной активностью. Следует отметить, что через 6 мес. от начала лечения в основной группе регрессия CIN I наблюдалась у 92,3% пациенток, персистенция – в 7,7% случаев, в то время как в группе сравнения регрессия CIN I отмечена в 73,5% случаев, персистенция – у 26,5% больных. Кроме того, применение препарата Гроприносин способствовало сокращению сроков и повышению качества эпителизации шейки матки, что согласуется с данными других авторов [9].

## ВЫВОДЫ

Проведение комплексной терапии, включающей радиоволновую деструкцию и применение препарата с иммуностимулирующей и противовирусной активностью Гроприносин у пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени, приводит к устранению исходного дисбаланса цитокинов и нормализации уровней аутоантител, способствуя снижению вероятности персистенции ВПЧ и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии.



Поступила / Received 22.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2022

Принята в печать / Accepted 12.03.2022

## Список литературы / References

1. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян А.Л., Сухих Г.Т. Новая парадигма прогрессирования цервикальных неоплазий: от фундаментальных знаний – к практической гинекологии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(1):5–12. <https://doi.org/10.18565/2019.1.5-12>. Kiselev V.I., Muzyhnek E.L., Ashrafyan L.A., Sukhikh G.T. A new paradigm in cervical neoplasia progression: from fundamental knowledge to practical gynecology. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(1):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/2019.1.5-12>.
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Серова О.Ф., Узденова З.Х., Герфанова Е.В. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. *Доктор.Ру*. 2019;(11):50–54. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54>. Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N., Serova O.F., Uzdenova Z.H., Gerfanova E.V. Cervical cancer: problems of prevention and screening in the Russian Federation. *Doktor.Ru*. 2019;(11):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54>.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава РФ»; 2020. 239 с. Режим доступа: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf). Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shahzadova A.O. (eds.). *The state of oncological care to the population of Russia in 2019*. Moscow: P.A. Herzen MNIIO – branch of FSBI "NMIC of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation"; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf).
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б., Радзинский В.Е. (ред.). *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. Режим доступа: [https://www.cpkmed.ru/materials/EL\\_Biblio/AktualDoc/akusherstvo-i-ginekologija/9.pdf](https://www.cpkmed.ru/materials/EL_Biblio/AktualDoc/akusherstvo-i-ginekologija/9.pdf). Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Manukhin I.B., Radzinskii V.E. (eds.). *Gynecology. National leadership*. M. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1048 p. (In Russ.) Available at: [https://www.cpkmed.ru/materials/EL\\_Biblio/AktualDoc/akusherstvo-i-ginekologija/9.pdf](https://www.cpkmed.ru/materials/EL_Biblio/AktualDoc/akusherstvo-i-ginekologija/9.pdf).
5. 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>. Bairamova 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 Management. *Doktor.Ru*. 2019;(11):61–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67>.
6. Ochs K., Meili G., Deibold J., Arndt V., Gunthert A. Incidence trends of cervical cancer and its precancerous lesions in women of Central Switzerland from 2000 until 2014. *From Med. (Lausanne)*. 2018;5:58. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00058>.
7. Khieu M., Butler S.L. *High Grade Squamous Intraepithelial Lesion*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728>.
8. Прилепская В.Н., Сухих Г.Т. (ред.). *Диагностика, лечение и профилактика цервикальных неоплазий*. М.: МЕДпресс-информ; 2020. 80 с. Prilepskaya V.N., Sukhikh G.T. (eds.). *Diagnosis, treatment and prevention of cervical neoplasia*. Moscow: MEDpress-inform; 2020. 80 p. (In Russ.)
9. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017;(5):4–9. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30007>. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of cervix. Complex therapy options. *Gynecology*. 2017;(5):4–9. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30007>.
10. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Шишиморова С.Г. Анализ структуры носительства вируса папилломы человека у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. *Вестник ВолгГМУ*. 2020;(1(73)):116–119. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-116-119](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-116-119). Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Shishimorova S.G. Analysis of the carrier structure of the human papilloma virus in patients with cervical intraepithelial neoplasia of a light degree. *Journal of VolgSMU*. 2020;(1(73)):116–119. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-116-119](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-116-119).
11. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммуногенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018;(3):5–11. [https://doi.org/10.26442/2079-5696\\_2018.3.5-11](https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.5-11). Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. *Gynecology*. 2018;(3):5–11. (In Russ.) [https://doi.org/10.26442/2079-5696\\_2018.3.5-11](https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.5-11).
12. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Шишиморова С.Г., Делеске И.А. Динамика показателя цитокинового статуса и аутоиммунитета у пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2020;(9):225–232. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.225-232>. Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Shishimorova S.G., Deleske I.A. Changes in the indicators of cytokine status and autoimmunity in female patients with latent forms of human papillomavirus infection. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(9):225–232. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/2020.9.225-232>.
13. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Довлетханова Э.Р., Гусаков К.И., Назарова Н.М., Межевитинова Е.А. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия). *Акушерство и гинекология. Алгоритмы диагностики и лечения*. 2021;(Прил. 12):13–18. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/VPCh-ASSOCIROVANNYE-ZABOLEVANIYA-SHEIKI-MATKI-CERVIKALNAYA-INTRAEPITELIALNAYA-NEOPLAZIYA-CIN.html>. Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Dovletkhanova E.R., Gusakov K.I., Nazarova N.M., Mezhevitinova E.A. HPV-associated diseases of the cervix (cervical intraepithelial neoplasia). *Obstetrics and Gynecology. Algorithms for Diagnosis and Treatment*. 2021;(12 Suppl.):13–18. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/VPCh-ASSOCIROVANNYE-ZABOLEVANIYA-SHEIKI-MATKI-CERVIKALNAYA-INTRAEPITELIALNAYA-NEOPLAZIYA-CIN.html>.
14. Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Прилепская В.Н. Дисплазия шейки матки. Роль цитокиноотерапии в повышении эффективности лечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;(7(4)):66–71. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dislaziya-shei-ki-matki-rol-tsitokinoterapii-v-povyshenii-effektivnosti-lecheniya>. Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E., Prilepskaya V.N. Cervical intraepithelial neoplasia. Role of cytokine therapy in treatment efficiency improvement. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2019;(7(4)):66–71. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dislaziya-shei-ki-matki-rol-tsitokinoterapii-v-povyshenii-effektivnosti-lecheniya>.
15. Боровиков И.О., Куценко И.И., Горринг Х.И. Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):122–128. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.122-128>. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gorrinng C.I. Experience of usin the immunomodulator in the therapy of papillomavirus infection of genitalia in women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(3):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.122-128>.

16. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Гинекология*. 2019;21(1):28–32. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>.  
Abakarova P.R., Prilep'skaya V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. *Gynecology*. 2019;21(1):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>.
17. Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Красильникова Л.В., Варичева М.В., Африкьян О.А. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки. *Гинекология*. 2018;20(5):33–36. [https://doi.org/10.26442/2079-5696\\_2018.5.33-36](https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36).  
Dubrovina S.O., Ardintseva O.A., Krasilnikova L.V., Varicheva M.V., Afrikyan O.A. To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix. *Gynecology*. 2018;20(5):33–36. (In Russ.) [https://doi.org/10.26442/2079-5696\\_2018.5.33-36](https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36).
18. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: современный взгляд на проблему и пути решения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016;(4):92–101. Режим доступа: [https://acu-gin-journal.ru/ru/articles\\_acu/263.html?5SR=27013489f112fffff27c\\_07e604010c1b2a-42cf](https://acu-gin-journal.ru/ru/articles_acu/263.html?5SR=27013489f112fffff27c_07e604010c1b2a-42cf).  
Zharochentseva N.V., Dzhdzhikhiya L.K. Cervical intraepithelial neoplasia: a modern view on the problem and solutions. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2019;(4):66–71. (In Russ.) Available at: [https://acu-gin-journal.ru/ru/articles\\_acu/263.html?5SR=27013489f112fffff27c\\_07e604010c1b2a-42cf](https://acu-gin-journal.ru/ru/articles_acu/263.html?5SR=27013489f112fffff27c_07e604010c1b2a-42cf).
19. Адамьян Л.В., Аполихина И.А., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. и др. *Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации*. М.; 2020. 59 с. Режим доступа: [http://disuria.ru/\\_ld/10/1047\\_kr21N86N87MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/10/1047_kr21N86N87MZ.pdf).  
Adamyan L.V., Apolikhina I.A., Artyumuk N.V., Ashrafyan L.A., Baranov I.I., Bayramova G.R. et al. *Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 59 p. (In Russ.) Available at: [http://disuria.ru/\\_ld/10/1047\\_kr21N86N87MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/10/1047_kr21N86N87MZ.pdf).
20. Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений. *Доктор.Ру. Гинекология*. 2021;118(6):80–86. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86>.  
Gizinger O.A., Radzinskiy V.E. Human Papillomavirus: Pathogenesis and Correction of Immune Disturbances. *Doktor.Ru Gynecology*. 2021;118(6):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86>.
21. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Современные возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий. *Медицинский совет*. 2020;(3):107–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-107-113>.  
Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. HPV-associated genital diseases: current diagnosis and options. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(3):107–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-107-113>.
22. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapala Ł., Bocian K., Dreła N. Immunomodulatory effects of inosine pronabex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015;65(2):171–180. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26011933>.
23. Majewska A., Lasek W., Janyst M., Młynarczyk G. In Vitro inhibition of HHV-1 Replication by inosine pronabex and interferon-α. *Acta Pol Pharm.* 2016;73(3):637–644. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476281>.
24. Косенко И.А., Костевич Г.В., Артемьева Т.П., Жук Е.Г., Василевский А.П., Серова Т.Н., Литвинова Т.М. К вопросу о патогенезе, диагностике и лечении вирус-ассоциированной патологии шейки матки. *Медицинские новости*. 2016;(2):7–18. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7546>.  
Kosenko I.A., Kostevich G.V., Artemeva T.P., Juk E.G., Vasilevskii A.P., Serova T.N., Litvinova T.M. To the question of the pathogenesis diagnosis and treatment of virus-associated cervical pathology. *Meditsinskiy Novosti*. 2016;(2):7–18. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7546>.
25. Давыдов А.И., Лебедев В.А., Шахламова М.Н. Гигантская кондилома Бушке – Левенштейна: выбор послеоперационной терапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(4):76–80. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-4-76-80>.  
Davydov A.I., Lebedev V.A., Shakhlamova M.N. Giant condyloma of Buschke and Levenstein: a choice of post-operative therapy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2017;16(4):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-4-76-80>.
26. 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>.  
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. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(3):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-3-66-72>.
27. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баранов И.И., Байрамова Г.Р., Белокриницкая Т.Е. и др. *Доброчастные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных)*. М.; 2017. 54 с. Режим доступа: [http://rpc.karelia.ru/docs/FilePath\\_399.pdf](http://rpc.karelia.ru/docs/FilePath_399.pdf).  
Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Ashrafyan L.A., Baranov I.I., Bayramova G.R., Belokrinitskaya T.E. et al. *Benign and precancerous diseases of the cervix uteri from the perspective of cancer prevention: clinical recommendations (protocols for the diagnosis and management of patients)*. Moscow; 2017. 54 p. (In Russ.) Available at: [http://rpc.karelia.ru/docs/FilePath\\_399.pdf](http://rpc.karelia.ru/docs/FilePath_399.pdf).
28. Поletaev A.B. *Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины)*. М.: Миклош; 2015. 219 с.  
Poletaev A.B. *Physiological immunology (autoantibodies and problems of nanomedicine)*. Moscow: Miklosh; 2015. 219 p. (In Russ.)

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И.

Написание текста – Свиридова Н.И., Складановская Т.В., Гриценко И.А.

Обзор литературы – Свиридова Н.И., Складановская Т.В., Гриценко И.А., Шишиморова С.Г.

Перевод на английский язык – Шишиморова С.Г.

Анализ материала – Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Шишиморова С.Г.

Статистическая обработка – Шишиморова С.Г.

### Contribution of authors:

Concept of the article – Liudmila V. Tkachenko, Natalia I. Sviridova

Text development – Natalia I. Sviridova, Tatyana V. Skladanovskaya, Irina A. Gritsenko

Literature review – Natalia I. Sviridova, Tatyana V. Skladanovskaya, Irina A. Gritsenko

Translation into English – Svetlana G. Shishimorova

Material analysis – Liudmila V. Tkachenko, Natalia I. Sviridova, Svetlana G. Shishimorova

Statistical processing – Svetlana G. Shishimorova

**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:**

**Ткаченко Людмила Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; tkachenko.fuv@mail.ru

**Свиридова Наталия Ивановна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; n.i.sviridova@yandex.ru

**Складановская Татьяна Валериевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; yanetchka2000@yandex.ru

**Гриценко Ирина Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; irina-gritsenko@yandex.ru

**Шишиморова Светлана Геннадьевна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; trigerz@mail.ru

**Information about the authors:**

**Liudmila V. Tkachenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; tkachenko.fuv@mail.ru

**Natalia I. Sviridova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; n.i.sviridova@yandex.ru

**Tatyana V. Skladanovskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; yanetchka2000@yandex.ru

**Irina A. Gritsenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; irina-gritsenko@yandex.ru

**Svetlana G. Shishimorova**, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; trigerz@mail.ru

## Рецидивирующий цистит у женщин – принципы рациональной терапии

Е.В. Кульчавеня<sup>1,2,3✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

С.Ю. Шевченко<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3210-7860>, shevchenko\_s@list.ru

Д.П. Холтобин<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>, urology-avicenna@mail.ru

<sup>1</sup> Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская ул., д. 81а

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

<sup>3</sup> Медицинский центр «Авиценна»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7

<sup>4</sup> Городская поликлиника №26; 630078, Россия, Новосибирск, 1-й переулок Пархоменко, д. 32

### Резюме

**Введение.** Инфекции мочевыводящих путей – одни из наиболее распространенных причин обращения к врачу как в госпитальной, так и в амбулаторной практике. Несмотря на доброкачественность заболевания, острый неосложненный цистит достаточно часто переходит в хронический (рецидивирующий), и результаты лечения зачастую остаются неудовлетворительными.

**Цель.** Определить эффективность и переносимость фуразидина в лечении больных хроническим рецидивирующим циститом в стадии обострения.

**Материал и методы.** В исследование включили 56 пациенток, 28 из которых получали ципрофлоксацин (группа сравнения – ГС) и 28 – фуразидин (основная группа – ОГ). Пациентки ОГ получали фуразидин по 100 мг трижды в сутки в течение семи дней. В ГС больные получали ципрофлоксацин по 500 мг дважды в день в течение семи дней. Вторым этапом проанализировали истории заболевания 37 пациенток с туберкулезом мочевого пузыря (ТМП) 4-й стадии с целью оценить влияние неоптимальной антибактериальной терапии по поводу ИМП на своевременность диагностики урогенитального туберкулеза.

**Результаты.** По окончании антибактериальной терапии дизурия сохранялась у одной пациентки в ОГ и у двух в ГС. Нормализация показателей общего анализа мочи наступила в обеих группах у 96,4% пациенток. Рост уропатогенов определялся в одном случае в каждой группе. За 6 мес. в ОГ было отмечено 5 эпизодов обострения, а в ГС таковых было 11 ( $p < 0,05$ ). Побочных эффектов в ОГ не отмечено, в ГС нежелательные реакции развились у 9 пациенток (32,1%).

Пациентки с ТМП имели ежегодно от 4 до 7 обострений цистита, всем назначали фторхинолоны; поиск *M. tuberculosis* не проводили.

**Выводы.** Непосредственные результаты в группах пациентов, больных циститом и получавших фуразидин и ципрофлоксацин, статистически значимых различий не имели, однако толерантность терапии ципрофлоксацином была ниже ( $p < 0,01$ ). Отдаленные результаты продемонстрировали достоверное преимущество фуразидина в комплексном лечении рецидивирующего цистита. Все случаи ТМП 4-й стадии – ятрогенные; необратимое инвалидизирующее осложнение развилось в результате нерациональной терапии (в первую очередь фторхинолонами) ИМП, под маской которых протекал туберкулез.

**Ключевые слова:** урогенитальные инфекции, урогенитальный туберкулез, острый цистит, хронический цистит, рецидивирующий цистит, ошибки диагностики, маски урогенитального туберкулеза, нитрофураны, фуразидин, фурагин, урофурагин, фторхинолоны

**Для цитирования:** Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Холтобин Д.П. Рецидивирующий цистит у женщин – принципы рациональной терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(5):128–134. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-128-134>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Recurrent cystitis in women: principles of rational therapy

Ekaterina V. Kulchavenya<sup>1,2,3✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

Sergey Yu. Shevchenko<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3210-7860>, shevchenko\_s@list.ru

Denis P. Kholto bin<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>, urology-avicenna@mail.ru

<sup>1</sup> Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis; 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630099, Russia

<sup>3</sup> Avicenna Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia

<sup>4</sup> Municipal Polyclinic No. 26; 32, 1<sup>st</sup> Parkhomenko Lane, Novosibirsk, 630078, Russia

### Abstract

**Introduction.** Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common disease among women.

**Aim.** To determine the efficacy and tolerability of furazidin in the treatment of patients with exacerbation of chronic recurrent cystitis.

**Material and methods.** a purpose was to determine the efficacy and tolerance of furazidin in the treatment of patients with chronic recurrent cystitis. In the study 56 female patients were enrolled, 28 of whom received ciprofloxacin (CG) and 28 – furazidin (FG). The patients received furazidin 100 mg three times a day for seven days (FG) or 500 mg of ciprofloxacin twice a day

for seven days (CG). As well we analyzed the histories of 37 patients with bladder tuberculosis (TMP) stage 4 in order to estimate the negative effect of non-optimal antibiotic therapy for UTI on the timely diagnosis of urogenital tuberculosis.

**Results.** At the end of antibacterial therapy, dysuria persisted in one patient in the FG and in two in the CG. Urinalysis was normal in both groups in 96.4% of patients. The growth of uropathogens was in one case in each group. For 6 months, there were 5 recurrence episodes in the FG, and there were 11 relapses in the CG ( $p < 0.05$ ). There were no side effects in the FG, but in the CG, adverse reactions developed in 9 patients (32.1%). Patients with TMP had annually from 4 to 7 exacerbations of cystitis, fluoroquinolones were prescribed to all; none investigations for *M. tuberculosis* were performed.

**Conclusion.** Immediate results did not show statistically significant differences between the groups of patients treated with furazidin and ciprofloxacin, however, the tolerance of ciprofloxacin was lower ( $p < 0.01$ ). Long-term results have demonstrated a significant advantage of furazidin in the complex treatment of recurrent cystitis. All cases of stage 4 TMP are iatrogenic; an irreversible disabling complication was developed as a result of non-optimal therapy (primarily fluoroquinolones) for UTIs, which hid tuberculosis.

**Keywords:** urogenital infections, urogenital tuberculosis, acute cystitis, chronic cystitis, recurrent cystitis, diagnostic errors, masks of urogenital tuberculosis, nitrofurans, furazidin, furagin, urofuragin, fluoroquinolones

**For citation:** Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Kholobin D.P. Recurrent cystitis in women: principles of rational therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):128–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-128-134>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью [1]. Вероятность заболеть ИМП у женщин в течение года составляет 15%, а в течение жизни превышает 50% [2]. На ИМП приходится большая доля антибиотиков, назначаемых в поликлиниках. В регионе Калгари (Канада), который охватывает около 1,2 млн человек, в 2004–2005 гг. было диагностировано 40 618 эпизодов ИМП у 30 851 жителя (общая ежегодная заболеваемость составила 17,5 на 1 000 населения) [3]. ИМП регистрируются в числе наиболее распространенных заболеваний как в амбулаторной, так и в госпитальной практике [4]. Несмотря на доброкачественность заболевания и кажущуюся простоту терапии, острый неосложненный цистит достаточно часто переходит в хронический (рецидивирующий), и результаты лечения зачастую остаются неудовлетворительными [5]. Таких причин, на наш взгляд, может быть несколько. Это растущая резистентность микроорганизмов, увеличение числа сопутствующих заболеваний, вредные привычки пациенток, отсутствие информированности о рациональном поведении (оптимальная контрацепция, мочеиспускание после полового акта, удобное нижнее белье, отказ/ограничение алкоголя и т. д.) [6]. И разумеется, бесконтрольная антимикробная и патогенетическая терапия [7]. В России рациональный выбор антибиотика при лечении ИМП имеет место лишь в 49,2% случаев. Злоупотребление антибиотиками групп фторхинолона и амикацина приводит к несвоевременному выявлению туберкулеза мочеполовой системы, который демонстрирует тенденцию маскироваться под неспецифические ИМП [8]. Повышение эффективности лечения больных острым циститом, увеличение межрецидивного периода при хронической ИМП возможно только при оптимальном подборе антибактериального препарата [7].

**Цель** – определить эффективность и переносимость фуразидина в терапии хронического рецидивирующего цистита в стадии обострения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено в два этапа. На первом этапе мы провели открытое сравнительное исследование с целью определить эффективность и переносимость фуразидина в лечении больных хроническим рецидивирующим циститом в стадии обострения. Всего в исследование включили 56 пациенток, 28 из которых получали цiproфлоксацин (группа сравнения – ГС) и 28 – фуразидин (основная группа – ОГ). В настоящем исследовании мы использовали фуразидин под торговым названием Урофурагин® (Urofuragin) производства Адамед Фарма АО (Польша). Урофурагин был выбран нами из-за отсутствия в составе в качестве вспомогательных веществ лактозы, что снижает риск непереносимости препарата.

### Критерии включения:

- Женский пол.
- Отсутствие осложняющих факторов.
- Симптомы обострения цистита (боль в области мочевого пузыря, усиливающаяся при наполнении, дизурия, пиурия, бактериурия).
- Согласие на участие в исследовании.

### Критерии исключения:

- Заболевания, передающиеся половым путем.
- Беременность и лактация.
- Прием антибактериальных препаратов по любому поводу в течение месяца, предшествующего включению в исследование.
- Интеркуррентные инфекционно-воспалительные заболевания, требующие антибактериальной терапии.
- Соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Методы обследования включали тщательное изучение анамнеза, сбор и анализ жалоб, осмотр на гинекологическом кресле, общий анализ мочи и микробиологическое исследование средней порции самостоятельно выпущенной мочи. Для идентификации микроорганизмов использовали методику времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex (Германия, Bruker). Для части культур видовая идентификация и определение резистентности к антибиотикам была проведена на комбинированных панелях BD Phoenix™, для грамотрицательных, грамположительных бактерий и стрептококков – с применением автоматической системы определения микроорганизмов и чувствительности Phoenix 100 США Becton Dickinson. Для стандартизованного диско-диффузионного метода использовали диски, импрегнированные антибиотиками, агар Мюллера – Хинтона и диспенсеры для нанесения дисков Bio-Rad США.

Пациентки ОГ получали фуразидин (Урофурагин) по 100 мг через каждые 8 ч (три раза в сутки) после еды в течение семи дней. В качестве вспомогательной терапии принимали канефрон по две таблетки три раза в день в течение месяца и уроваксом по одной капсуле в день в течение трех месяцев. В ГС пациентки получали ципрофлоксацин по 500 мг дважды в день или 1 000 мг однократно в течение семи дней, а также аналогичную патогенетическую терапию.

Результаты оценивали через 7 дней – непосредственно по завершении антибактериального лечения и через 6 мес. Переносимость антибактериальной терапии оценивали по ее завершении.

Вторым этапом мы ретроспективно проанализировали истории заболевания 37 пациенток с туберкулезом мочевого пузыря (ТМП) 4-й стадии (истинное сморщивание мочевого пузыря), поступивших в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России для выполнения реконструктивных операций. У всех пациенток были определены сроки от появления первых симптомов до постановки диагноза «туберкулез», спектр ошибочно поставленных диагнозов, под видом которых скрывался туберкулез, виды проведенной терапии и количество полученных курсов лечения, а также их исходы.

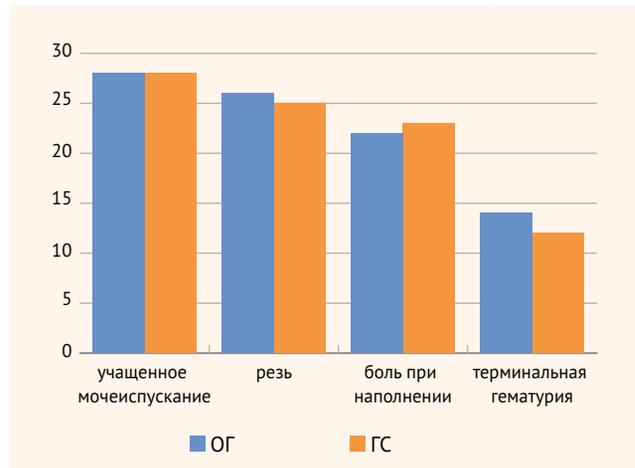
**Статистические методы исследования.** Определение значимых различий между двумя независимыми выборками проводили по U-критерию Вилкоксона – Манна – Уитни. Для оценки значимости различий двух связанных совокупностей использовали парный критерий знаков Вилкоксона. Уровень  $p < 0,05$  определяли как статистически значимый.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Абсолютно все пациентки как в основной группе, так и в группе сравнения на момент обращения предъявляли жалобы на нарушение мочеиспускания, спектр дизурии представлен на рис. 1. Статистически значимых различий ни по одному пункту не установлено, группы были идентичны.

● **Рисунок 1.** Структура жалоб больных циститом в обеих группах (n = 56)

● **Figure 1.** The spectrum of complaints in both groups (n = 56)



При микробиологическом исследовании мочи выявлено существенное преобладание кишечной палочки в обеих группах. В спектре уропатогенов статистически значимых различий также не установлено. Наряду с микробной флорой, у двух пациенток в каждой группе был получен рост *Candida spp.* Микробный пейзаж показан в табл. 1.

На второй визит через неделю пришли все пациентки. Дизурия сохранялась только у одной пациентки в ОГ и у двух пациенток в ГС. Нормализация мочи наступила в обеих группах у 96,4% пациенток. Рост уропатогенов определялся в одном случае в каждой группе, но в низком титре ( $10^2$  КОЕ/мл). Ни в одном случае после завершения терапии не наблюдалась гематурия. Таким обра-

● **Таблица 1.** Результаты бактериологического исследования мочи пациентов обеих групп, (n = 56)

● **Table 1.** Results of bacteriological examination of urine of patients of both groups, (n = 56)

| Возбудитель                                 | ОГ (n = 28) |      | ГС (n = 28) |      | P     |
|---|-------------|------|-------------|------|-------|
|   | Абс.        | %    | Абс.        | %    |       |
| Грамотрицательная микрофлора                |             |      |             |      |       |
| <i>Citrobacter spp.</i>                     | 1           | 3,6  | 0           | 0    | >0,05 |
| <i>E. coli</i>                              | 18          | 64,3 | 19          | 67,9 | >0,05 |
| <i>Enterobacter spp.</i>                    | 2           | 7,1  | 1           | 3,6  | >0,05 |
| <i>Klebsiella spp.</i>                      | 4           | 14,3 | 3           | 10,7 | >0,05 |
| <i>Proteus spp.</i>                         | 1           | 3,6  | 1           | 3,6  | >0,05 |
| Неферментирующие грамотрицательные бактерии |             |      |             |      |       |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                   | 1           | 3,6  | 2           | 7,1  | >0,05 |
| <i>Pseudomonas aeruginosae</i>              | 0           | 0    | 1           | 3,6  | >0,05 |
| Дрожжеподобные грибы                        |             |      |             |      |       |
| <i>Candida spp.</i>                         | 2           | 7,1  | 2           | 7,1  | >0,05 |
| Грамположительные кокки                     |             |      |             |      |       |
| <i>Enterococcus spp.</i>                    | 1           | 3,6  | 1           | 3,6  | >0,05 |

● **Таблица 2.** Сравнительная эффективность лечения фуразидином и ципрофлоксацином, (n = 56)  
 ● **Table 2.** Comparative efficacy of furazidin therapy and ciprofloxacin therapy (n = 56)

| Признак                      | ОГ<br>n = 28        |                         |                          | ГС<br>n = 28        |                         |                          |
|------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------------|
|                              | Исходно<br>(абс./%) | Через 7 дн.<br>(абс./%) | Через 6 мес.<br>(абс./%) | Исходно<br>(абс./%) | Через 7 дн.<br>(абс./%) | Через 6 мес.<br>(абс./%) |
| Число больных с дизурией     | 28/100              | 1/3,6*                  | 1/3,6*                   | 28/100              | 2/7,1*                  | 3/10,7* <sup>1</sup>     |
| Число больных с пиурией      | 28/100              | 1/3,6*                  | 1/3,6*                   | 28/100              | 1/3,6*                  | 2/7,1*                   |
| Число больных с бактериурией | 26/92,9             | 1/3,6*                  | 1/3,6*                   | 24/85,7             | 1/3,6*                  | 2/7,1*                   |
| Число больных с гематурией   | 14/50,0             | 0                       | 0*                       | 12/42,9             | 0                       | 0*                       |
| Число рецидивов              | -                   | -                       | 5/17,9                   | -                   | -                       | 11/39,3 <sup>1</sup>     |

\* различия статистически значимы при сравнении с исходными данными внутри группы (p < 0,05).  
<sup>1</sup> различия статистически значимы при сравнении между группами (p < 0,05).

зом, комплексная терапия в обеих группах показала хорошие непосредственные результаты; статистически значимых различий между группами не выявлено.

Однако при контрольном обследовании через 6 мес., на которое также явились все пациентки, группа сравнения продемонстрировала худшие результаты. Среди пациентов, получавших фуразидин, за период наблюдения было отмечено 5 эпизодов обострения, а в группе ципрофлоксацина таковых было 11 (p < 0,05). В ОГ через полгода после завершения основной терапии у одной пациентки по-прежнему были жалобы на нарушение мочеиспускания, сохранялась лейкоцитурия и в моче был получен рост *Enterococcus spp.* В ГС через полгода дизурия отмечена у трех пациенток, лейкоцитурия – у двух; в одном случае получен рост *Klebsiella spp.*, еще в одном – *Enterobacter spp.* Сопоставление результатов лечения показано в *табл. 2*.

В группе пациенток, получавших Урофурагин, сколько-нибудь значимых побочных эффектов не отмечено, все пациентки завершили лечение. На фоне приема фторхинолонов пять пациенток отмечали появление головной боли и снижение когнитивных способностей (одна из них выразилась так: «Что-то я поглупела, пока таблетки пила»). Четыре пациентки ГС, которые получали терапию в летнее время, отметили серьезную гиперпигментацию кожи, что является типичным осложнением при приеме фторхинолонов, вызывающих на фоне инсоляции фотодерматоз. В целом нежелательные реакции на ципрофлоксацин развились у 9 пациенток (32,1%).

Таким образом, хотя непосредственные результаты в обеих группах были одинаковы, толерантность терапии ципрофлоксацином была ниже (p < 0,01). Отдаленные результаты продемонстрировали достоверное преимущество фуразидина в комплексном лечении больных рецидивирующим циститом, количество рецидивов в группе пациенток, получавших Урофурагин, было достоверно меньше (p < 0,05).

На втором этапе исследования мы оценили влияние неоптимальной антибактериальной терапии по поводу ИМП на своевременность диагностики урогенитального туберкулеза.

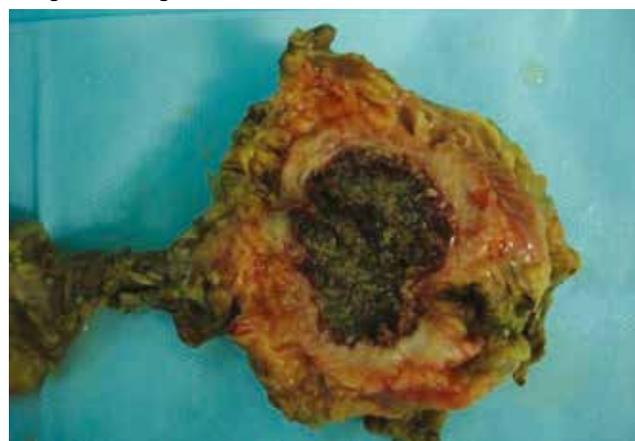
У всех 37 пациенток ТМП 4-й стадии был также диагностирован туберкулез почек. В данной группе пациен-

ток поликавернозный нефротуберкулез диагностировали у 24 (64,9%), кавернозный нефротуберкулез был выявлен у 9 больных (24,3%), а у 4 пациенток одна почка была ранее удалена по поводу поликавернозного туберкулеза в другом лечебном учреждении, и к моменту поступления в Институт у них, наряду с туберкулезом мочевого пузыря, имелся папиллит единственной почки. Таким образом, в 100% случаев была проведена поздняя диагностика туберкулеза мочевой системы на этапе необратимой деструкции почечной паренхимы.

Объем мочевого пузыря колебался от 87 до 54 мл, составив в среднем 60,8 ± 18,3 мл. Типичный пример туберкулеза мочевого пузыря 4-й стадии представлен на *рис. 2*.

Все больные имели длительный анамнез «урогенитальных инфекций», под маской которых протекал своевременно не распознанный туберкулез, от 3 до 9 лет, в среднем 6,8 ± 2,4 года. Поводом обращения к врачу во всех случаях было нарушение мочеиспускания, в первую очередь учащение, боль при наполнении мочевого пузыря. У 32 пациенток (86,5%) также была постоянная боль в поясничной области, которую они в большинстве случаев считали проявлением остеохондроза или хронического пиелонефрита, и принимали обезболивающее без консультации с врачом. У девяти (24,3%) пациенток в течение срока наблюдения с ошибочным диагнозом

● **Рисунок 2.** Туберкулез мочевого пузыря 4-й стадии  
 ● **Figure 2.** Stage 4 bladder TB



Объем мочевого пузыря снижен до 52 мл, стенки фиброзно деформированы, нерастяжимы

была почечная колика; при обследовании камень не был обнаружен, при этом поиски другой причины колики не проводили. У всех 37 пациенток, несмотря на повторные курсы антибактериального лечения, сохранялась лейкоцитурия; 18 (48,6 %) пациенток отмечали эпизоды гематурии. В 21-м случае (56,8%) был обнаружен тот или иной неспецифический уропатоген, у остальных 16 пациенток (43,2%) роста флоры в моче зафиксировано не было; тем не менее им назначали антибактериальную терапию. Поиск *M. tuberculosis* не проводили.

Все 37 пациенток с туберкулезом мочевого пузыря, протекающим под маской урогенитальных инфекций, получали эмпирическое лечение, идущее вразрез с рекомендациями национальных руководств и Европейской ассоциации урологов. Пациентки имели ежегодно от 4 до 7 обострений цистита, всем назначали фторхинолоны, преимущественно цiproфлоксацин или левофлоксацин, реже – моксифлоксацин; 14 больных (37,8%) получили по несколько курсов амикацина. Это препараты широкого спектра действия, ингибирующие также *M. tuberculosis*. В результате идентификация возбудителя туберкулеза становится невозможна.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Казалось бы – раз фторхинолоны ингибируют *M. tuberculosis*, значит, мы вылечили пациента! К сожалению, это не так – краткосрочные курсы неоптимальной антибактериальной терапии переводят *M. tuberculosis* в состояние персистенции и способствуют развитию широкой лекарственной устойчивости, но не излечивают от туберкулеза.

Популяционное исследование в Англии, основанное на анкетировании 2 424 женщин, показало, что ИМП в течение жизни перенесли 892 респондентки (36,8%). Из них 79% испытали более одного эпизода, и 57% сообщили, что у них было три или больше эпизодов ИМП [9]. Две трети (65%) пациенток обратились по поводу острого цистита к врачу, 13% – к фармацевту, остальные искали помощь у опытных знакомых и в интернете. Врач прописал антибиотики 74% пациенток, но только 63% женщин сообщили, что принимали их [9]. Остальные ограничились фитотерапией, нестероидными противовоспалительными средствами, рекомендациями народной медицины. Причем от 34 до 60% пациенток с ИМП, которым были назначены антибиотики, имели отрицательные результаты микробиологического исследования мочи, т. е. у них не было формального повода для антибиотикотерапии [10]. Почему посева мочи у них не дали роста? Потому что это был вирусный цистит? Или туберкулез?

Дифференциальный диагноз туберкулеза мочевой системы сложен в первую очередь в силу отсутствия патогномичных клинических симптомов и специфической рентгенологической картины [11]. По данным З.А. Зангиевой с соавт. [12], поводом для обращения к фтизиоурологу и последующего обследования пациенток явились изменения в общем анализе мочи (58,7%), дизурические явления (22,1%), боль в поясничной обла-

сти (15,1%) и почечная колика (4,1%). Авторы отметили высокую частоту неспецифической инфекции при урогенитальном туберкулезе (78,3%).

D. Webster et al. считают, что существующая общепринятая практика назначения в качестве эмпирической терапии фторхинолонов при инфекции мочевых путей приводит к запаздыванию с диагностикой туберкулеза [13].

Рекомендации последних лет предписывают в качестве эмпирической терапии больным острым неосложненным циститом назначать фосфомицин и/или нитрофураны, как альтернатива – цефалоспорины [14, 15]. Аминопенициллины и фторхинолоны не рекомендованы с высокой степенью доказательности [14, 15]. Безусловно, необходима вспомогательная терапия: фитопрепараты (канефрон), иммунопрофилактика рецидивов уроваксомом, по показаниям – краткий курс нестероидных противовоспалительных препаратов, при выраженной боли – феназалгин. В Европейских рекомендациях 2021 г. уже появились доказательства эффективности маннозы в комплексном лечении больных рецидивирующим циститом [14]. Если же такой комплекс сбалансированной терапии оказался неэффективным – мы ошиблись с диагнозом и у пациентки неострый неосложненный цистит. В таком случае не следует увеличивать дозу антибиотиков или менять их на другие – необходимо провести тщательное обследование, чтобы выявить осложняющие факторы и исключить (или подтвердить!) туберкулез [12].

Эффективность Урофурагина показана в исследовании И.В. Кузьмина с соавт. [16] на примере 52 женщин, больных хроническим циститом. Среднее число рецидивов заболевания у них составляло  $5,5 \pm 1,7$  в год. Лечение Урофурагином, проведенное в течение 7 дней по поводу обострения инфекционно-воспалительного процесса нижних мочевыводящих путей, и посткоитальная профилактика (100 мг Урофурагина однократно до или сразу после полового акта) оказались эффективными у всех 52 пролеченных пациенток. Результаты терапии авторы оценивали по Шкале симптомов тазовой боли, urgency и частоты мочеиспускания (PUF Scale). В течение трех месяцев после окончания лечения рецидив ИМП развился у 8 (15,4 %) пациенток. Авторы отмечают, что переносимость Урофурагина была удовлетворительной.

B. Dybowski et al. [17] сравнивали эффективность фурагина и цiproфлоксацина в лечении больных острым циститом и не нашли преимуществ фторхинолона. Более того, авторы отметили существенно более высокую частоту развития побочных эффектов в группе цiproфлоксацина.

Исследования последних лет обнаружили противовоспалительную активность фурагина [18], что открывает новые перспективы его использования в клинической практике. В эксперименте было обнаружено, что фурагин обладает антиоксидантными свойствами [19].

Как отечественные, так и многоцентровые международные исследования подчеркивают рост устойчивости уропатогенов к фторхинолонам [20–22]. Вместе с тем повсеместно сохранена чувствительность микрофлоры к фосфомицину и нитрофуранам. Сохранение активности фуразидина в течение многих лет в значительной степе-

ни объясняется многокомпонентным механизмом его действия, отличным от антибиотиков. Furagin (Furazidone) – производное нитрофуранов, активен по отношению к грамположительным (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus faecalis*) и грамотрицательным микроорганизмам (*Enterobacteriaceae* – *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter* и др.). Назначают при инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей.

Нитрофураны повреждают рибосомальные белки бактерий, что приводит к подавлению синтеза белка, аэробного энергетического метаболизма, синтеза нуклеиновых кислот и клеточной стенки. Нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания, ингибируя активность ряда дыхательных ферментов клетки. Под влиянием нитрофуранов в микроорганизмах происходит подавление активности дыхательной цепи и цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), а также угнетение других биохимических процессов, что приводит к разрушению их оболочки или цитоплазматической мембраны. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния больного возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. Нитрофураны, в отличие от многих других противомикробных лекарственных средств, не только не угнетают иммунную систему организма, а, наоборот, активизируют ее путем повышения титра комплемента и стимулируя лейкоциты к фагоцитозу [23]. Уропатогены уже многие десятилетия

не могут приспособиться к столь многоплановой атаке со стороны нитрофуранов, что и объясняет расположение этой группы антимикробных препаратов в первых строках рекомендаций по лечению цистита.

## ВЫВОДЫ

Непосредственные результаты в группах пациенток с циститом, получавших фуразидин (Урофурагин) и ципрофлоксацин, статистически значимых различий не имели, однако толерантность терапии ципрофлоксацином была ниже ( $p < 0,01$ ). Отдаленные результаты продемонстрировали статистически значимое преимущество фуразидина (Урофурагина) в комплексном лечении пациенток с рецидивирующим циститом, которое проявлялось в т. ч. достоверно меньшим количеством рецидивов.

Все случаи ТМП 4-й стадии – ятрогенные. Необратимое инвалидизирующее осложнение сформировалось вследствие неоптимальной терапии (в первую очередь это назначение фторхинолонов и амикацина) по поводу ИМП, под маской которых протекал туберкулез.

Оптимальная антибактериальная терапия при ИМП, не маскирующая туберкулез, не препятствующая выявлению *M. tuberculosis* и имеющая высокую эффективность, включает применение фосфомицина, фуразидина, гентамицина, цефалоспоринов III поколения.

Поступила / Received 05.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2022

Принята в печать / Accepted 01.02.2022

## Список литературы / References

- Willems C.S., van den Broek D'O'Brien J., Numans M.E., Verheij T.J., van der Velden A.W. Cystitis: antibiotic prescribing, consultation, attitudes and opinions. *Fam Pract.* 2014;31(2):149–155. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmt077>.
- Soytas M., Kactan C., Guven S. Recurrent bladder cystitis: who takes the role? *World J Urol.* 2020;38(11):2755–2760. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03192-1>.
- Laupland K.B., Ross T., Pitout J.D., Church D.L., Gregson D.B. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection.* 2007;35(3):150–153. <https://doi.org/10.1007/s15010-007-6180-2>.
- Kusama Y., Ishikane M., Kihara T., Ohmagari N. Epidemiology of antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in adults in Japan. *J Infect Chemother.* 2021;27(1):113–116. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.001>.
- 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>.
- Кульчавеня Е.В., Брижатык Е.В., Хомяков В.Т., Брейсов А.А. частота возникновения цистита в зависимости от вида контрацепции. *Урология.* 2013;(1):41–43. Режим доступа: [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:aX1Qm5We\\_d:https://urologyjournal.ru/r/article/11594+&cd=4&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=opera](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:aX1Qm5We_d:https://urologyjournal.ru/r/article/11594+&cd=4&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=opera). Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T., Breisov A.A. Features of the incidence of cystitis depending on the type of contraception. *Urologiya.* 2013;(1):41–43. (In Russ.) Available at: [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:aX1Qm5We\\_d:https://urologyjournal.ru/r/article/11594+&cd=4&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=opera](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:aX1Qm5We_d:https://urologyjournal.ru/r/article/11594+&cd=4&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=opera).
- Nace D.A., Hanlon J.T., Crnich C.J., Drinka P.J., Schweon S.J., Anderson G., Perera S. a multifaceted antimicrobial stewardship program for the treatment of uncomplicated cystitis in nursing home residents. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):944–951. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1256>.
- Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Чердынченко А.Г. Диагностика и лечение цистита: вопросов больше, чем ответов? *Урология.* 2016;(5):37–42. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/r/article/33870>.
- Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Yu., Cherednichenko A.G. Diagnostics and treatment of cystitis: more questions than answers? *Urologiya.* 2016;(5):37–42. (In Russ.) Available at: <https://urologyjournal.ru/r/article/33870>.
- Butler C.C., Hawking M.K., Quigley A., McNulty C.A. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br J Gen Pract.* 2015;65(639):e702–707. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X686965>.
- O'Brien K., Hillier S., Simpson S., Hood K., Butler C. An observational study of empirical antibiotics for adult women with uncomplicated UTI in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6):1200–1203. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm108>.
- Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;(2):59–63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>. Kulchavenya E.V., Zhukova I.I. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2017;(2):59–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>.
- Зангиева З.А., Жученко О.Г., Грабарник А.Е., Айдамирова Р.М. Ранняя диагностика урологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста во фтизиатрической практике. *Туберкулез и болезни легких.* 2011;(4):149–151. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16494955>. Zangieva Z.A., Zhuchenko O.G., Grabarnik A.E., Aydamirova R.M. Early diagnosis of urological diseases in women of reproductive age in phthisiatric practice. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2011;(4):149–151. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16494955>.
- Webster D., Long R., Shandro C., Pettipas J., Leblanc J., Davidson R., Fanning A. Fluoroquinolone resistance in renal isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(2):217–222. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20074414/>.
- Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E., Köves B. et al. *The EAU Urological Infections Guidelines.* Available at: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
- Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: федеральные клинические рекомендации. М.: Уромедиа; 2020.

- Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. *Antimicrobial therapy and prevention of kidney, urinary tract and male genital infections: federal clinical guidelines*. Moscow: Uromedia. 2020. (In Russ.)
16. Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н. Лечение и профилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. *Урологические ведомости*. 2019;(2):5–10. <https://doi.org/10.17816/uroved925-10>.
  - Kuzmin I.V., Al-Shukri S.K., Slesarevskaya M.N. Treatment and prophylaxis of the lower urinary tract recurrent infections in women. *Urology reports (St Petersburg)*. 2019;(2):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/uroved925-10>.
  17. Dybowski B., Jabłońska O., Radziszewski P., Gromadzka-Ostrowska J., Borkowski A. Ciprofloxacin and furagin in acute cystitis: comparison of early immune and microbiological results. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(2):130–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.021>.
  18. Pustenko A., Nocentini A., Gratteri P., Bonardi A., Vozny I., Żalubovskis R., Supuran C.T. The antibiotic furagin and its derivatives are isoform-selective human carbonic anhydrase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020;35(1):1011–1020. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1752201>.
  19. Makareeva E.N., Lozovskaia E.L., Tatikolov A.S., Sapezhinskii I.I. Photosensitizing properties and antioxidant activity of furagin – an antimicrobial drug that is a derivative of nitrofurans. *Biofizika*. 1997;42(2):472–479. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9172693>.
  20. Wagenlehner F., Tandogdu Z., Bartoletti R., Cai T., Cek M., Kulchavenya E. et al. The global prevalence of infections in urology study: a long-term, worldwide surveillance study on urological infections. *Pathogens*. 2016;5(1):10. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010010>.
  21. Wagenlehner F., Tandogdu Z., Bartoletti R., Cai T., Cek M., Kulchavenya E. et al. The Global Prevalence of Infections in Urology (GPU) Study: a Worldwide Surveillance Study in Urology Patients. *Eur Urol Focus*. 2016;2(4):345–347. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.03.004>.
  22. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;(2):134–146. <https://doi.org/10.36488/смас.2019.2.134-146>.
  - Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Eidelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. Antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study “DARMIS-2018”. *Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaa Himioterapiia*. 2019;(2):134–146. (In Russ.) <https://doi.org/https://doi.org/10.36488/смас.2019.2.134-146>.
  23. Казюлин А.Н. Лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей. место препаратов нитрофуранового ряда в современных условиях. *Лечащий врач*. 2017;(3):84. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436695>.
  - Kazyulin A.N. Treatment of uncomplicated urinary tract infections. Place of nitrofurans in modern therapy. *Lechaschi Vrach*. 2017;(3):84. (In Russ.) <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436695>.

#### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Кульчавеня Е. В., Шевченко С.Ю., Холтобин Д.П.

Сбор и обработка данных – Кульчавеня Е. В., Шевченко С.Ю., Холтобин Д.П.

Написание текста – Кульчавеня Е.В.

Обзор литературы – Кульчавеня Е.В.

Перевод на английский язык – Кульчавеня Е.В.

Редактура – Кульчавеня Е.В.

#### Contribution of authors:

Research concept and design – Ekaterina V. Kulchavenya, Sergey Yu. Shevchenko, Denis P. Kholobin

Data collection and processing – Ekaterina V. Kulchavenya, Sergey Yu. Shevchenko, Denis P. Kholobin

Text development – Ekaterina V. Kulchavenya

Literature review – Ekaterina V. Kulchavenya

Translation into English – Ekaterina V. Kulchavenya

Editing – Ekaterina V. Kulchavenya

#### Информация об авторах:

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская ул., д. 81а; профессор кафедры туберкулеза, Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; научный руководитель отдела урологии, Медицинский центр «Авиценна»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; [urotub@yandex.ru](mailto:urotub@yandex.ru)

**Шевченко Сергей Юрьевич**, врач-уролог, Городская поликлиника №26; 630078, Россия, Новосибирск, 1-й переулок Пархоменко, д. 32; [shevchenko\\_s@list.ru](mailto:shevchenko_s@list.ru)

**Холтобин Денис Петрович**, заведующий урологическим отделением, Медицинский центр «Авиценна»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; [urology-avicenna@mail.ru](mailto:urology-avicenna@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Ekaterina V. Kulchavenya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis; 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia; Professor of the Department of Tuberculosis, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630099, Russia; Scientific Director of the Department of Urology, Avicenna Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; [urotub@yandex.ru](mailto:urotub@yandex.ru)

**Sergey Yu. Shevchenko**, Urologist, Municipal Polyclinic No. 26; 32, 1st Parkhomenko Lane, Novosibirsk, 630078, Russia; [shevchenko\\_s@list.ru](mailto:shevchenko_s@list.ru)

**Denis P. Kholobin**, Head of the Urology Department, Avicenna Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; [urology-avicenna@mail.ru](mailto:urology-avicenna@mail.ru)

## Современные возможности в терапии смешанного и аэробного вагинита

И.А. Аполихина<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, [i\\_apolikhina@oparina4.ru](mailto:i_apolikhina@oparina4.ru)

Е.А. Горбунова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4723-4299>, [el\\_gorbunova@oparina4.ru](mailto:el_gorbunova@oparina4.ru)

З.Н. Эфендиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2978-043X>, [efendievaz@yandex.ru](mailto:efendievaz@yandex.ru)

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

<sup>2</sup> Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Смешанные вагиниты тесно связаны с повышением риска возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза, репродуктивных неудач, преждевременных родов, послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, а также цервикальных неоплазий. В статье рассмотрены основные проблемы диагностики и лечения заболевания, обусловленные в основном полиэтиологическим характером смешанных вагинитов и склонностью к рецидивирующему течению. Представлены эффективные тактики комплексного подхода и воздействия на все этиологические агенты смешанных вагинитов с минимальным влиянием на нормальную вагинальную микрофлору. В современной практике акушера-гинеколога предпочтение отдается комплексным препаратам, предназначенным для локального применения, а рациональный выбор лекарственной формы препарата обеспечивает максимальную комплаентность пациенток и эффективность лечения. Именно местные формы способствуют быстрой доставке действующего вещества в очаг воспаления и не оказывают системных эффектов, характерных для пероральных форм. На российском рынке зарегистрирован новый отечественный поликомпонентный препарат для лечения вагинитов и профилактики их развития. Его действие обусловлено комбинацией эффектов от входящих в состав компонентов, таких как метронидазол (500 мг), хлорамфеникол (200 мг), натамицин (150 мг), гидрокортизона ацетат (15 мг), благодаря которым препарат имеет широкий спектр этиотропных и симптоматических эффектов. В статье приведены результаты сравнительных клинических исследований по оценке эффективности, переносимости и безопасности препарата при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии. Согласно данным российских исследований, такая комбинация обеспечивает минимальный риск возникновения системных эффектов и максимально благоприятный профиль безопасности и переносимости терапии в сравнении с применением пероральных лекарственных форм, что дает основание рекомендовать его для применения в клинической практике врача акушера-гинеколога.

**Ключевые слова:** смешанный вагинит, метронидазол, бактерии, грибы *Candida*, аэробный вагинит

**Для цитирования:** Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Эфендиева З.Н. Современные возможности в терапии смешанного и аэробного вагинита. *Медицинский совет*. 2022;16(5):137–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-137-143>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern treatment options for mixed and aerobic vaginitis

Inna A. Apolikhina<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, [i\\_apolikhina@oparina4.ru](mailto:i_apolikhina@oparina4.ru)

Elena A. Gorbunova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4723-4299>, [el\\_gorbunova@oparina4.ru](mailto:el_gorbunova@oparina4.ru)

Zulfiya N. Efendieva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2978-043X>, [efendievaz@yandex.ru](mailto:efendievaz@yandex.ru)

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

<sup>2</sup> Institute for Professional Education at Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

Mixed vaginitis is closely associated with an increased risk of pelvic inflammatory disease, reproductive failures, preterm births, postpartum infectious and inflammatory complications, and cervical neoplasia. The article considers the main issues of diagnosis and treatment of the disease, mainly caused by the polyetiological nature of mixed vaginitis and relapse tendencies. Effective techniques of integrated approach and impact on all etiological agents of mixed vaginitis with a minimal effect on the normal vaginal microflora are presented. In the modern obstetrics-gynecology practice, preference is given to combination drugs intended for topical use, and a rational choice of the dosage form ensures maximum patient compliance and treatment efficiency. It is topical dosage forms that contribute to the rapid delivery of the active substance to the inflammation site and do not have systemic effects characteristic of oral dosage forms. A new domestic multicomponent drug to treat vaginitis and prevent its

development has been provided a market authorization on the Russian market. Its action is ensured by combined effects of the components in its composition, such as metronidazole (500 mg), chloramphenicol (200 mg), natamycin (150 mg), hydrocortisone acetate (15 mg), due to which the drug provides a wide range of etiotropic and symptomatic effects. The article presents the results of comparative clinical studies on assessment of the efficacy, tolerability and safety of the drug in the treatment of vulvovaginitis of mixed etiology. The Russian studies showed that this combination provides a minimal risk of systemic effects and the most favourable safety and tolerability profile of therapy as compared to the oral dosage forms, which gives grounds to recommend it for use in the clinical obstetrics-gynecology practice.

**Keywords:** mixed vaginitis, metronidazole, bacteria, *Candida fungi*, aerobic vaginitis

**For citation:** Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Efendieva Z.N. Modern treatment options for mixed and aerobic vaginitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):137–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-137-143>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Вагинит – это наиболее распространенное воспалительное заболевание нижнего отдела женского полового тракта, которое часто связано с дисбиозом влагалища. В амбулаторной практике каждая 3–4-я пациентка обращается к гинекологу по поводу вагинальных инфекций. Вагиниты, особенно при их осложненном течении, могут стать не только причиной снижения качества жизни женщины, но негативно отразиться на ее репродукции. Имеются данные об отрицательном влиянии вагинита на фертильность и корреляции с невынашиванием беременности. Отмечается, что в случае отсутствия соответствующей терапии воспаление может привести к таким последствиям, как возникновение эндометрита, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), развитию бесплодия, повышенному риску заболеваний инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), и даже к преждевременным родам (при беременности) [1].

Дополнительно подчеркивается, что клинические проявления вульвовагинитов, особенно с хроническим течением, разнообразны и могут проявляться в виде болевого синдрома, сопровождающегося изменениями в нервно-психическом состоянии больных (плохой сон, раздражительность, снижение трудоспособности, быстрая утомляемость), нарушений сексуальной функции в виде аноргазмии, вагинизма, диспареунии у 50–70% женщин [2].

## ЭТИОЛОГИЯ ВАГИНИТОВ

Видовой состав и спектр инфекций, способных вызвать воспалительные заболевания женских половых органов, чрезвычайно широк [3]. Этиологическими агентами выступают бактерии (в 40–50% случаев), грибы рода *Candida* (20–25%), трихомонады и вирусы (10%) [4]. Среди возбудителей неспецифического вагинита выделяются *Escherichia spp.*, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и др. При смешанном вагините возможно сочетание анаэробов с *Candida spp.*, *Trichomonas vaginalis*, также часто с ними ассоциируются генитальные мико- и уреаплазмы. Клиническая картина

при смешанном варианте часто характеризуется снижением числа и выраженности симптомов, что затрудняет диагностику и является причиной неэффективности терапии, способствует затяжному течению заболевания [5, 6]. Смешанный вагинит – это одновременное присутствие как минимум двух типов инфекционных агентов [2], что способствует нарушению вагинальной среды и приводит к появлению вагинальных симптомов. В соответствии с литературными данными, посвященными оценке возникновения и частоты смешанного вагинита, его доля колеблется в диапазоне от 4,4 до 35,1% [7].

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Перечисленные заболевания имеют тенденцию к рецидиву и хроническому течению. Часто при микстинфекциях возникает необходимость применять несколько лекарственных препаратов, что приводит к полипрагмазии и низкой комплаентности. Полиэтиологический характер смешанных вагинитов определяет потребность в терапевтическом комплексе нескольких этиотропных веществ. Клиницисты сходятся во мнении, что для лечения острого или хронического вагинита необходимы комбинированные препараты, которые бы воздействовали на патогенные микроорганизмы с минимальным влиянием на нормальную вагинальную микрофлору. Безусловно, наибольшая комплаентность наблюдается при назначении комбинации местных лекарственных средств в виде влагалищных таблеток или суппозиториев. К преимуществам местной терапии относят:

- быстрое попадание в очаг воспаления и быстрое начало воздействия;
- отсутствие системного действия с минимумом побочных эффектов;
- отсутствие противопоказаний (за исключением непереносимости компонентов препарата);
- профилактику возрастания резистентности возбудителей к назначаемому лекарственному средству;
- удобство и простоту применения.

Стоит отметить, что в ряде случаев местное применение способствует более быстрому разрешению клинической симптоматики. Дополнительно локальная терапия

комбинированными препаратами обеспечивает возможность использования малых доз антимикробного компонента, эффективную концентрацию лекарственного вещества в очаге инфекции, широкий спектр действия, комфорт пациенток с экстрагенитальными заболеваниями.

Современные препараты, применяемые для лечения вагинитов различной этиологии, включают следующие лекарственные субстанции: противогрибковые, антибактериальные, антимикробные и антипротозойные, противовоспалительные и противоаллергические вещества в форме моно- и комбинированных препаратов для перорального и интравагинального применения. Комбинированные препараты для интравагинального применения, представленные на российском рынке, включают следующие компоненты: гидрокортизона ацетат + метронидазол + натамицин + хлорамфеникол суппозитории вагинальные (Россия), тернидазол + неомицина сульфат + нистатин + преднизолона натрия метасульфобензоат вагинальные таблетки (Франция), неомицин + орнидазол + преднизолон + эконазол вагинальные таблетки (Россия), неомицин + нистатин + полимиксин В капсулы вагинальные (Франция), метронидазол + миконазол вагинальные таблетки/капсулы/суппозитории (Турция, Молдова, Венгрия, Беларусь, Россия), тинидазол + тиоконазол вагинальные суппозитории (Турция), метронидазол + флуконазол суппозитории вагинальные (Россия), метронидазол + флуконазол + интерферон  $\alpha$ -2 $\beta$  суппозитории вагинальные (Россия), нифурател + нистатин вагинальные капсулы или крем (Италия). Препарат Таржифорт содержит четыре компонента, оказывающих синергический эффект при лечении смешанных вагинитов.

Метронидазол относится к производным 5-нитроимидазолов. Группа 5-нитроимидазолов является наиболее используемой среди нитроимидазолов вследствие выраженных антипротозойных и антибактериальных свойств. Препараты этой группы взаимодействуют с ДНК клеток патогенных микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот и оказывая бактерицидное действие [8, 9]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что метронидазол не действует на нормальную микрофлору, но сохраняет активность в отношении анаэробных бактерий, а также оказывает антирихмонадное действие [10]. Важной особенностью метронидазола является минимальный рост резистентности, несмотря на длительный опыт применения. Резистентность в отношении метронидазола является явлением нетипичным. Согласно данным исследования параметров динамики резистентности анаэробов к метронидазолу доля резистентных штаммов составляет менее 1%. Резистентность изолятов *Bacteroides* в Европе в 1990 г. по отношению к метронидазолу составляла 0%, в 2010 г. – 0,5%, в США в 1990 г. – 0%, в 2007 г. – также 0% [11]. В соответствии с европейскими рекомендациям (IUSTI) при бактериальном вагинозе назначают метронидазол (гель 0,75%) 5 г интравагинально в течение 5 дней [12]. Американские рекомендации CDC включают назначение метронидазо-

ла в дозировке 500 мг перорально 2 р/сут в течение 7 дней<sup>1</sup>. При этом стоит отметить, что при сравнении эффективности и безопасности применения метронидазола в двух лекарственных формах – таблеток для перорального применения и геля для интравагинального применения – у пациенток, получавших таблетки, отмечали выраженные системные нежелательные реакции (изменение вкуса, боль в груди, газообразование, ночную потливость, сильную головную боль), в то время как в группе больных, получавших терапию метронидазолом для интравагинального применения, системных реакций не было отмечено [13]. Также описано, что пероральное применение метронидазола, как и других производных 5-нитроимидазолов, может ассоциироваться с такими нежелательными явлениями, как тошнота, боль в животе, металлический привкус во рту. По данным фармакокинетических исследований средние пиковые концентрации в плазме составляли 15,6 мкг/мл для пероральной формы, 1,9 мкг/мл и 1,9 мкг/мл – для интравагинальных форм. Среднее время достижения пиковой концентрации составило 1,2 ч для пероральной формы, 11,1 ч и 20,1 ч – для интравагинальных форм [14]. Для вагинальных форм было продемонстрировано приблизительно 20% биодоступности. Следовательно, метронидазол в интравагинальной форме является лучшим выбором для терапии персистирующей и возвратной форм бактериального вагиноза (уровень доказательности В).

Хлорамфеникол – антибактериальный препарат с бактериостатическим действием, который имеет широкий спектр активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, в т. ч. типичных для кишечной флоры, а также в отношении хламидий, риккетсий, спирохет и т. д. [15]. Препарат подавляет синтез белков микроорганизмов и тормозит процесс формирования пептидной цепи [16]. Помимо бактериальной активности, есть данные, свидетельствующие о потенциальном противогрибковом действии хлорамфеникола. В работе M.R. Joseph et al., опубликованной в 2015 г., *in vitro* было продемонстрировано торможение грибкового роста в 73,3% случаев (всего исследовалось 30 штаммов грибов), для каспофунгина этот параметр составил 83,3%, для кетоконазола – 70% [17]. Топическое применение хлорамфеникола в гинекологии характеризуется высоким профилем безопасности, что подтверждается данными исследований, включавших в т. ч. беременных [18]. При интравагинальном применении хлорамфеникол практически не всасывается. Результаты системного анализа абсорбции хлорамфеникола, вводимого во влагалище, показали значение близкое к нулевому [19]. Системные побочные эффекты при интравагинальном применении не описаны.

Натамицин – полиеновый антимикотик из группы макролидов, который имеет фунгицидное дозозависимое действие. В спектр активности этого препарата входит большинство дрожжеподобных грибов (*Candida spp.*,

<sup>1</sup> Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/trichomoniasis.htm>.

*Rhodotorula spp.* и проч.), дерматомицеты (*Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*), мицелиальные грибы (*Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*), простейшие (трихомонады, акантамебы и проч.) [20]. Натамицин связывается с клеточными мембранами грибов, нарушая их целостность и функции, что приводит к изменению проницаемости и гибели клеток, а также оказывает фунгистатическое действие и не имеет при этом системного воздействия. Резистентность к натамицину в клинической практике не встречается. Кроме того, топические полиены, к которым относится натамицин, в отличие от других групп антимикотиков безопасны для беременных и плода [21].

Гидрокортизона ацетат – глюкокортикостероид (ГКС) с выраженными противовоспалительными свойствами (обезболивающим, антиэкссудативным, противоотечным и противозудным) [22]. В отличие от уже перечисленных компонентов Таржифорт, гидрокортизон отвечает не за этиологическую, а за симптоматическую и патогенетическую составляющую терапии. Высокая противовоспалительная эффективность делает данную группу уникальным инструментом быстрого устранения таких симптомов, как зуд и жжение. Для гинекологического применения используется субстанция с невысокой активностью и определенными гидрофильными свойствами, ограничивающими абсорбцию с поверхности слизистой и, следовательно, минимизирующими риск системных побочных реакций. Таким образом, гидрокортизона ацетат, являясь глюкокортикостероидом с низкой активностью, безопасен для длительного применения на больших площадях поверхности слизистой влагалища и вульвы [23], при этом достаточен для нивелирования симптомов воспаления. В качестве топического средства гидрокортизон по силе действия относится к самым слабым препаратам (VII класс согласно Американской классификации) [24], обеспечивая эффективный фармакологический ответ с низким риском системных побочных реакций. Клинический опыт интравагинального применения препаратов гидрокортизона показывает безопасность местного применения препарата в гинекологии, что подтверждается результатами опубликованных научных работ [25].

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (ТАБЛЕТКИ И СУППОЗИТОРИИ)

Применение комбинированной топической терапии для лечения вагинальных инфекций основано на ее доказанных преимуществах. Так, одновременное применение антибактериальной и противогрибковой терапии позволяет значительно снизить частоту рецидивов вагинита по сравнению с монотерапией [26].

Для интравагинальных препаратов характерно большое разнообразие лекарственных форм: крем, гель, суппозиторий, вагинальная таблетка и желатиновая капсула. Рациональный выбор лекарственной формы вагинального препарата должен быть обоснован целями фармакотерапии, химической природой активного вещества, а также

предполагать приверженность терапии. Увеличению приверженности терапии способствуют назначение комбинированных препаратов и удобство применения лекарственной формы, которую можно определить как «set it and forget it» (англ., установить и забыть).

### СРАВНЕНИЕ СВОЙСТВ ВАГИНАЛЬНОЙ ТАБЛЕТКИ И СУППОЗИТОРИЯ

Для того чтобы лекарственное средство было активным, оно должно перейти в свободную, растворенную форму. Различия в механизмах диспергирования и растворения двух лекарственных форм (вагинальных таблеток и суппозиториев) схематично представлены на рис.

Обычные вагинальные таблетки представляют собой твердую лекарственную форму. Растворению и полному высвобождению активных веществ из гидрофильной матрицы предшествует этап дезинтеграции, дефрагментации, в его основе лежит взаимодействие вспомогательного вещества, дезинтегратора, с водой. Объем вагинального содержимого для этой цели недостаточен, поэтому при применении вагинальной таблетки необходимо сначала обильно ее смочить [27].

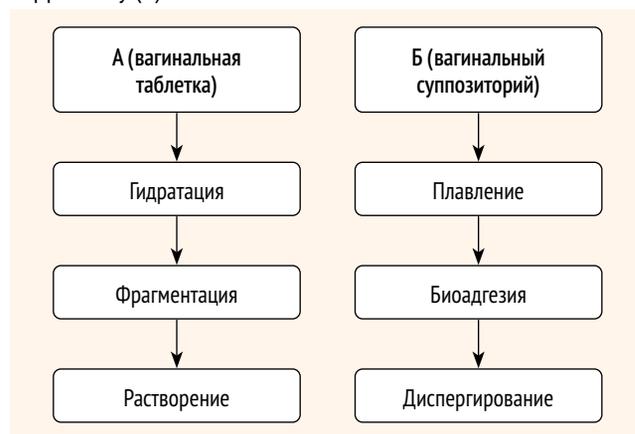
В основе высвобождения активных ингредиентов из вагинального суппозитория лежит другое свойство – плавление при температуре тела. Другими словами, вагинальные суппозитории (на липофильной/дифильной основе) расплавляются под действием температуры тела, за счет чего достигаются биоадгезия и последующее растворение действующего вещества. Основные отличия двух лекарственных форм суммированы в табл.

Практика показывает, что представлению о лекарственной форме с высокими показателями приверженности терапии соответствует вагинальный суппозиторий. Привлекательной особенностью этой формы является сочетание нескольких свойств:

- достаточная твердость при комнатной температуре и в момент введения для преодоления упругости тканей;

- **Рисунок.** Последовательность событий, приводящих к высвобождению активных веществ из вагинальной таблетки (А) и вагинального суппозитория (В)

- **Figure.** Sequence of events resulting in the release of active substances from a vaginal tablet (A) and a vaginal suppository (B)



● **Таблица.** Фармацевтические и фармакологические особенности лекарственных форм в виде вагинальных таблеток и вагинальных суппозитория

● **Table.** Pharmaceutical and pharmacological features of vaginal tablet and vaginal suppository formulations

| Свойства                             | Таблетки                    | Суппозитории        |
|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Необходимость смачивания             | +                           | –                   |
| Степень адгезии к слизистой          | xx                          | xxxx                |
| Биоадгезивный эффект                 | –                           | выражен             |
| Вспомогательные компоненты           | много                       | 1 или 2             |
| Применение при атрофическом вагините | –                           | +                   |
| Перцептивные свойства                | возможны дискомфорт, жжение | комфортное введение |

■ способность переходить от твердого состояния к жидкому, минуя «мазевидную» стадию размягчения;

■ достаточная вязкость при плавлении или растворении суппозитория при температуре тела с целью замедления седиментации и равномерного распределения активных веществ по слизистой оболочке влагалища.

Таким образом, для препаратов интравагинального применения большое значение имеет их основа, в этом качестве оптимальными являются полусинтетические глицериды – Суппоцир АМ. Вещество расплавляется под действием температуры тела и, как описано выше, способствует равномерному распределению действующих компонентов препарата на слизистой. Удобство применения суппозитория на этой основе повышает приверженность пациенток к лечению [28].

В 2020 г. в России был зарегистрирован новый отечественный препарат для интравагинального лечения вагинитов и профилактики их развития – Таржифорт (ОАО «Авексима»). Его действие обусловлено комбинацией эффектов от входящих в состав компонентов: метронидазол (500 мг), хлорамфеникол (200 мг), натамицин (150 мг), гидрокортизона ацетат (15 мг). Проведены сравнительные клинические исследования по оценке эффективности, переносимости и безопасности препарата при лечении вульвовагинитов.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании оценивались эффективность и безопас-

ность суппозитория Таржифорт в 2 группах пациенток ( $n = 360$ ) в возрасте 18–45 лет с острым вагинитом. Первая группа получала суппозитории Таржифорт, вторая – вагинальные таблетки, содержащие неомицина сульфат, тернидазол, нистатин и преднизолона сульфобензоат натрия (Тержинан) в течение 10 дней. Полученные результаты свидетельствовали о том, что эффективность Таржифорт в форме вагинальных суппозитория по показателям, влияющим на качество жизни пациенток, в первой группе была не ниже, чем во второй (боль отсутствовала у 98,3%, жжение – у 97,8%, зуд – у 98,9% пациенток группы Таржифорт и у 98,3, 97,8 и 95,4% пациенток группы сравнения). По скорости купирования боли (на 1,3 дня быстрее в группе Таржифорт,  $p = 0,01$ ) и жжения (на 1 день быстрее в группе Таржифорт,  $p = 0,04$ ) показатели существенно выше, чем у пациенток, получавших вагинальные таблетки [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый отечественный комбинированный лекарственный препарат Таржифорт выпускается в удобной лекарственной форме «суппозитории вагинальные» и соответствует современным критериям терапии аэробных, кандидозных и смешанных вагинитов. Благодаря входящим в состав компонентам (хлорамфеникол, метронидазол, натамицин и гидрокортизона ацетат) препарат обеспечивает широкий спектр этиотропных (противомикробный, противопротозойный, противогрибковый) и симптоматических (противовоспалительный, обезболивающий, противоэкссудативный, противоотечный и противозудный) эффектов. Используемая суппозиторная основа (полусинтетический глицерид Суппоцир АМ) обеспечивает равномерное распределение и удержание действующих компонентов препарата на слизистой влагалища для достижения фармакологического эффекта. Незначительный уровень системной абсорбции активных компонентов Таржифорт обеспечивает минимальный риск системных эффектов и, соответственно, максимально благоприятный профиль безопасности и переносимости терапии в сравнении с применением пероральных лекарственных форм.



Поступила / Received 01.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2022

Принята в печать / Accepted 15.03.2022

## Список литературы / References

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(1):69–76. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-11009>.
2. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Integral assessment of the condition of the vaginal microbiota. Diagnosis of opportunistic vaginitis. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie.* 2020;8(1):69–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-11009>.
3. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Донников А.Е. Вульвовагин смешанной этиологии и реальная клиническая практика. *Гинекология.* 2020;22(4):82–87. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200307>.
4. Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Donnikov A.E. Vulvovaginitis of mixed etiology and real clinical practice. *Gynecology.* 2020;22(4):82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200307>.
5. Itriyeva K. Evaluation of vulvovaginitis in the adolescent patient. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020;50(7):100836. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100836>.
6. Sobel J.D. Vulvovaginitis in healthy women. *Compr Ther.* 1999;25(6–7):335–346. <https://doi.org/10.1007/bf02944280>.
7. Neal C.M., Kus L.H., Eckert L.O., Peipert J.F. Noncandidal vaginitis: a comprehensive approach to diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):114–122. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.001>.

6. Кира Е.Ф. Комбинированная терапия инфекционных заболеваний женских половых органов. *Гинекология*. 2010;(1):12–15. Kira E.F. Combined therapy of infectious diseases of female genital organs. *Gynecology*. 2010;(1):12–15. (In Russ.)
7. Qi W., Li H., Wang C., Li H., Zhang B., Dong M. et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:759795. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759795>.
8. Gajdács M. The Concept of an Ideal Antibiotic: Implications for Drug Design. *Molecules*. 2019;24(5):892. <https://doi.org/10.3390/molecules24050892>.
9. Ertabaklar H., Yaman Karadam S., Malatyali E., Ertuğ S. Investigation of in vitro metronidazole resistance in the clinical isolates of *Trichomonas vaginalis*. *Mikrobiyol Bul*. 2016;50(4):552–558. <https://doi.org/10.5578/mb.30140>.
10. Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017;47:115–119. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.05.005>.
11. Gajdács M., Spengler G., Urbán E. Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik's Cube of Clinical Microbiology? *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4):25. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040025>.
12. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>.
13. duBouchet L., McGregor J.A., Ismail M., McCormack W.M. A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* vaginitis. *Sex Transm Dis*. 1998;25(3):176–179. <https://doi.org/10.1097/00007435-199803000-00012>.
14. Alper M.M., Barwin B.N., McLean W.M., McGilveray I.J., Sved S. Systemic absorption of metronidazole by the vaginal route. *Obstet Gynecol*. 1985;65(6):781–784. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4000568/>.
15. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Ченкуров М.С. Хлорамфеникол: новые возможности старого препарата. *Акушерство и гинекология*. 2021;(11):81–94. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.81-94>. Zyryanov S.K., Butranova O.I., Chenkurov M.S. Chloramphenicol: new possibilities of the old drug. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(11):81–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.81-94>.
16. Sood S. Chloramphenicol – A Potent Armament Against Multi-Drug Resistant (MDR) Gram Negative Bacilli? *J Clin Diagn Res*. 2016;10(2):DC01–DC3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/14989.7167>.
17. Joseph M.R., Al-Hakami A.M., Assiry M.M., Jamil A.S., Assiry A.M., Shaker M.A., Hamid M.E. In vitro anti-yeast activity of chloramphenicol: A preliminary report. *J Mycol Med*. 2015;25(1):17–22. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.10.019>.
18. Thomseth V., Cejvanovic V., Jimenez-Solem E., Petersen K.M., Poulsen H.E., Andersen J.T. Exposure to topical chloramphenicol during pregnancy and the risk of congenital malformations: a Danish nationwide cohort study. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(7):651–653. <https://doi.org/10.1111/aos.12737>.
19. Harauchi S., Osawa T., Kubono N., Itoh H., Naito T., Kawakami J. Transfer of vaginal chloramphenicol to circulating blood in pregnant women and its relationship with their maternal background and neonatal health. *J Infect Chemother*. 2017;23(7):446–451. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.03.015>.
20. Welscher Y.M., Jones L., van Leeuwen M.R., Dijksterhuis J., de Kruijff B., Eitzen G., Breukink E. Natamycin inhibits vacuole fusion at the priming phase via a specific interaction with ergosterol. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2618–2625. <https://doi.org/10.1128/aac.01794-09>.
21. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В., Сошников А.В., Малышев В.В., Заславская М.И., Сергеева А.В. Лечение вагинитов при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):190–194. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.190-194>. Katkova N.Yu., Guseva O.N., Kachalina O.V., Soshnikov A.V., Malyshev V.V., Zaslavskaya M.I., Sergeeva A.V. Treatment for vaginitis in pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(4):190–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.190-194>.
22. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Топические глюкокортикостероиды: эффективность и безопасность в гинекологии. *Акушерство и гинекология*. 2021;(5):166–172. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.166-172>. Zyryanov S.K., Butranova O.I. Topical glucocorticosteroids: efficacy and safety in gynecology. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(5):166–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.166-172>.
23. Rathi SK, D'Souza P. Rational and ethical use of topical corticosteroids based on safety and efficacy. *Indian J Dermatol*. 2012;57(4):251–259. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.97655>.
24. Радзинский В.Е. Обзор зарубежных клинических рекомендаций по лечению женщин с жалобами на выделения из влагалища. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2013;(1):83–96. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-zarubezhnyh-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-zhenschin-s-zhalobami-na-vydeleniya-iz-vlagalischa-pod-redaktsiyey-e>. Radzinskiy V.E. Review of foreign clinical guidelines for the treatment of women complaining of vaginal discharge. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2013;(1):83–96. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-zarubezhnyh-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-zhenschin-s-zhalobami-na-vydeleniya-iz-vlagalischa-pod-redaktsiyey-v-e>.
25. Кира Е.Ф., Халтурина Ю.В. Современные терапевтические возможности лечения бактериального вагиноза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(3):39–45. <https://doi.org/10.17816/JOWD69339-45>. Kira E.F., Khalturnina Yu.V. Modern therapeutic options in the treatment of bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(3):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD69339-45>.
26. Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. *ПМЖ*. 2019;2(4):314–320. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Racionalnyy\\_vybor\\_vaginalnogo\\_preparata\\_rol\\_y\\_lekarstvennoy\\_formy/](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Racionalnyy_vybor_vaginalnogo_preparata_rol_y_lekarstvennoy_formy/). Dukhanin A.S., Semioshina O.E. Rational choice of vaginal drug formulation. *RMJ*. 2019;2(4):314–320. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Racionalnyy\\_vybor\\_vaginalnogo\\_preparata\\_rol\\_y\\_lekarstvennoy\\_formy/](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Racionalnyy_vybor_vaginalnogo_preparata_rol_y_lekarstvennoy_formy/).
27. Zaveri T., Primrose R.J., Surapaneni L., Ziegler G.R., Hayes J.E. Firmness Perception Influences Women's Preferences for Vaginal Suppositories. *Pharmaceutics*. 2014;6(3):512–529. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics6030512>.
28. Choudhury A., Das S., Kar M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery. *Int J Pharm Tech Res*. 2011;3(2):1033–1044. Available at: [https://sphinx.sai.com/vol3.no2/pharm/pharmpdf/PT=62\(1033-1044\)AJ11.pdf](https://sphinx.sai.com/vol3.no2/pharm/pharmpdf/PT=62(1033-1044)AJ11.pdf).
29. Аполихина И.А., Саидова А.С., Куликов И.А., Баранов И.И. Применение нового комбинированного препарата для местного применения (метронидазол + хлорамфеникол + натамицин + гидрокортизона ацетат) для лечения вагинитов различной этиологии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(7):143–150. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.7.143-150>. Apolikhina I.A., Saidova A.S., Kulikov I.A., Baranov I.I. The use of a new topical combination drug (metronidazole + chloramphenicol + natamycin + hydrocortisone acetate) for the treatment of vaginitides of various etiologies. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(7):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.7.143-150>.

#### Вклад авторов:

Написание текста – Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Эфендиева З.Н.

Обзор литературы – Горбунова Е.А., Эфендиева З.Н.

Перевод на английский язык – Горбунова Е.А., Эфендиева З.Н.

Редактирование – Аполихина И.А.

#### Contribution of authors:

Text development – Inna A. Apolikhina, Elena A. Gorbunova, Zulfiya N. Efendieva

Literature review – Elena A. Gorbunova, Zulfiya N. Efendieva

Translation into English – Elena A. Gorbunova, Zulfiya N. Efendieva

Editing – Inna A. Apolikhina

---

**Информация об авторах:**

**Аполихина Инна Анатольевна**, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; i\_apolikhina@oparina4.ru

**Горбунова Елена Алексеевна**, врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; el\_gorbunova@oparina4.ru

**Эфендиева Зулфия Нурудиновна**, к.м.н., врач акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; efendievaz@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Inna A. Apolikhina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute for Professional Education at Sechenov First Moscow State Medical University; i\_apolikhina@oparina4.ru

**Elena A. Gorbunova**, Obstetrician-Gynecologist, Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; el\_gorbunova@oparina4.ru

**Zulfiya N. Efendieva**, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; efendievaz@yandex.ru

# Эффективность препарата секнидазол в лечении трихомоноза и дисбиоза влагалища

**В.Ф. Беженар**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>, bez-vitaly@yandex.ru

**О.Л. Молчанов**<sup>1,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4407-1543>, moleg700@mail.ru

**Н.Б. Лазарева**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva\_n\_b@staff.sechenov.ru

**Л.А. Галиуллина**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3154-9157>, galiullinamil@mail.ru

**А.Л. Позняк**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0493-8667>, madlen2465@mail.ru

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

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

<sup>3</sup> Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109028, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11, корп. 10

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

## Резюме

**Введение.** Трихомоноз – инфекционно-воспалительное заболевание влагалища, относится к категории нозологических форм, передаваемых половым путем. Структура изменений влагалищной микроэкологии при трихомонозе такова, что определяет вектор трансформации влагалищного микробиома в сторону формирования бактериального вагиноза (БВ), а именно гиперколонизированного сообщества анаэробных микроорганизмов, на фоне подавления доминантного присутствия резидентной кислотофильной микрофлоры.

**Цель исследования.** Определить клиническую и бактериологическую эффективность препаратов 5-нитроимидазольного ряда секнидазол и метронидазол в лечении острого трихомоноза и сопутствующего дисбактериоза влагалища.

**Материалы и методы.** В качестве объекта сравнения были использованы схемы терапии острого трихомоноза препаратами 5-нитроимидазольного ряда секнидазол и метронидазол, подразумевающие однократный прием дозы в 2 г. В исследование были включены 64 пациентки с диагнозом «острый трихомоноз». Средний возраст пациенток составил  $34 \pm 7$  лет (95% ДИ 32–37). Пациентки были разделены на две группы: 1-я (n = 32) – использовали препарат секнидазол, 2-я (n = 32) – применялся секнидазол однократно в дозе 2 г. Метронидазол использовали в дозе 500 мг 2 раза в день на протяжении 5 дней. Пациентки наблюдались у врача в течение двух визитов, и производилась катamnестическая оценка результатов лечения при дистанционном опросе.

**Результаты.** Использование лекарственной терапии обеспечивало санацию влагалища от трихомонад. В обеих группах отмечалась нормализация клинической симптоматики от В1 к В2: дискомфорт, зуд, жжение, диспареуния, гиперемия слизистой на фоне тенденции к нормализации лабораторных показателей состояния микробиоценоза влагалища. При этом следует отметить, что эффективность была выше в 1-й группе (секнидазол).

**Заключение.** Таким образом, назначение препарата секнидазол обеспечило большую терапевтическую эффективность по сравнению с использованием в аналогичной терапевтической дозе и кратности приема метронидазола в отношении трихомонад и в комплексе с реабилитационной терапией определило более выраженную тенденцию к нормализации состава влагалищной микрофлоры.

**Ключевые слова:** трихомоноз, дисбактериоз влагалища, секнидазол, метронидазол, эффективность

**Для цитирования:** Беженар В.Ф., Молчанов О.Л., Лазарева Н.Б., Галиуллина Л.А., Позняк А.Л. Эффективность препарата секнидазол в лечении трихомоноза и дисбиоза влагалища. *Медицинский совет.* 2022;16(5):144–151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-144-151>

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Efficacy of secnidazole in the treatment of trichomoniasis and vaginal dysbiosis

**Vitaly F. Bezhenar**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>, bez-vitaly@yandex.ru

**Oleg L. Molchanov**<sup>1,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4407-1543>, moleg700@mail.ru

**Natalia B. Lazareva**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>, lazareva\_n\_b@staff.sechenov.ru

**Liana A. Galiullina**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3154-9157>, galiullinamil@mail.ru

**Aleksey L. Poznyak**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0493-8667>, madlen2465@mail.ru

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

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

<sup>3</sup> International Association of Clinical Pharmacology and Pharmacy; 11/1, Yauzskaya St., Moscow, Russia, 109028

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Trichomoniasis is a vaginal infectious and inflammatory disease, which falls into the category of sexually transmissible nosological entities. It is the profile of vaginal microecosystem changes in trichomoniasis that determines the vector of transformation of the vaginal microbiome towards the formation of bacterial vaginosis (BV), namely, a hypercolonized community of anaerobic microorganisms with underlying suppression of the dominant presence of the resident acidophilic microflora.

**Aim.** To evaluate the clinical and bacteriological efficacy of 5-nitroimidazole drugs secnidazole and metronidazole in the therapy of acute trichomoniasis and concomitant vaginal dysbacteriosis.

**Materials and methods.** As a comparison object, we used the therapy regimens for acute trichomoniasis with the 5-nitroimidazole drugs secnidazole and metronidazole, involving 2 grams (g) once as a single dose. The study included 64 patients diagnosed with acute trichomoniasis. The average age of the patients was  $34 \pm 7$  years (95% CI 32–37). The patients were divided into two groups: group 1 (n = 32) used Secnidazole, group 2 (n = 32) used Secnidazole 2 g once as a single dose. Metronidazole was used at a dose of 500 mg 2 times a day for 5 days. Patients were observed by a doctor during two visits, and a follow-up assessment of the treatment results was carried out by way of remote interrogation.

**Results.** The use of the drug therapy ensured removal of *Trichomonas* from the vagina. Both groups showed relief of clinical symptoms from B1 to B2: discomfort, itching, burning, dyspareunia, hyperemia of the mucosa with underlying tendency towards normalization of laboratory findings of the vaginal microbiocenosis condition. At the same time, it should be noted that the therapy efficiency was higher in group 1 (secnidazole).

**Conclusion.** Thus, the administration of secnidazole provided greater therapeutic efficacy as compared with the use of the similar therapeutic dose and frequency of metronidazole to treat *Trichomonas* and, in combination with rehabilitation therapy, determined a more pronounced tendency towards normalization of the composition of the vaginal microflora.

**Keywords:** trichomoniasis, vaginal dysbacteriosis, secnidazole, metronidazole, efficacy

**For citation:** Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Lazareva N.B., Galiullina L.A., Poznyak A.L. Efficacy of secnidazole in the treatment of trichomoniasis and vaginal dysbiosis. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(5):144–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-144-151>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Заболевания, передающиеся половым путем, являются значимой проблемой, стоящей перед человеческой популяцией как в медицинском, так и в социальном плане. Среди всех нозологических форм отдельной строкой можно выделить трихомоноз не только с позиций эпидемиологической значимости, но и биологических особенностей возбудителя – влагалищной трихомонады (*Trichomonas vaginalis*) [1, 2, 3]. Причина в том, что данный микроорганизм, в отличие от других патогенов, бактерий и вирусов, относится к типу «простейших», классу «жгутиковых». Особенности строения и биологии определяют способность микроорганизма вступать в определенные взаимоотношения с компонентами микроэкологии влагалища, модифицируя их с позиций не только модуляции среды обитания, но и структурных единиц микробиоты, способствуя колонизации одних, условно патогенных и индигенных ассоциированных с бактериальным вагинозом (БВ) микроорганизмов и снижая популяционное присутствие нормальной ацидофильной микрофлоры [4, 5].

Особенности биологии трихомонад, а именно их способность при неблагоприятных условиях среды обитания регулировать метаболизм, двигательную активность и структурную конфигурацию органелл, являются причиной затруднений в лабораторной диагностике, что клинически проявляется рецидивами и трансформацией заболевания в хроническую форму [6–8].

При трихомонозе взаимоотношения в микробном сообществе влагалища претерпевают изменения с позиций модуляции констант микроэкологии влагалища с вектором на оптимизацию среды обитания именно для

микроорганизмов со строгим анаэробным метаболизмом. Как следствие этих процессов даже после эрадикации возбудителя формируется посттрихомонадный дисбиоз влагалища или бактериальный вагиноз (БВ) [9, 10].

В свою очередь, нарушение нормального биоценоза влагалища вызывает снижение барьерных функций и повышает восприимчивость к ВИЧ и другим ИППП. Так, J. Atashili et al. [11] в результате проведенного метаанализа, включающего 23 исследования (30 739 женщин), выявили, что наличие БВ ассоциировано с повышением риска инфицирования ВИЧ на 60% (относительный риск РР 1,6, 95%-ный доверительный интервал ДИ 1,2–2,1). БВ также ассоциирован с увеличением риска развития генитального герпеса, хламидиоза, гонореи и других инфекций [12–18].

По этой причине чрезвычайно важным является использование в терапевтическом комплексе этапа, направленного на реабилитацию, восстановление таких основных констант влагалищной жидкости, как кислотность и осмолярность, что при трансплантации ацидофильной микрофлоры позволяет сформировать пул, достаточный для достижения состояния, именуемого «нормоценоз» [19, 20, 21].

Противотрихомонадные средства представлены довольно большой группой препаратов 5-нитроимидазолового ряда. Объединяет эти препараты то, что в 5-м положении кольца имидазола находится  $N_2O$ -группа, отличие структуры заключается в других радикалах. От этих групп во многом зависит способность препаратов проникать в очаг воспаления, более или менее выраженная степень токсичности для организма пациента [22, 23].

Нитроимидазолы диффузионно поступают в трихомонаду и претерпевают последующую модификацию

в гидрогеносомах. Трихомонацидность определяется тем, что под воздействием ферредоксиноксидоредуктазы органелл происходит восстановление радикала  $N_2O$  до  $NO$ , который имеет направление цитотоксического антипротозойного воздействия путем повреждения ДНК паразита и, соответственно, нарушая синтез белка [22, 24].

В этой связи по определению не должно быть устойчивых к препаратам метаболически активных форм возбудителей. Тем не менее факт устойчивости зарегистрирован, но, вероятно, этот феномен в большей степени определяется особенностями метаболизма конкретных штаммов и присутствием в микробиоте влагалища других симбионтных микроорганизмов, способных снижать активность противотрихомонадных препаратов. Предполагается, что в некоторых случаях устойчивость возбудителя связана с наличием ферментов, способных ингибировать имидазолы. Устойчивость трихомонад к 5-нитроимидазолам составляет до 5% от всех выделенных штаммов. Одной из гипотез считается изменение структуры гидрогеносом [25, 26].

Кроме того, отсутствие эффекта от проводимой терапии может объясняться нарушением поступления препарата из желудочно-кишечного тракта, инактивацией препарата симбионтной микрофлорой, низкой концентрацией в локусе поражения с локализацией возбудителя в железах мочеполовой системы [27, 28].

Устойчивость влагалищных трихомонад к метронидазолу во многом определяется наличием белка ферредоксина. Молекула его активируется в ответ на обработку резистентных трихомонад метронидазолом. Вне организма возбудителя молекула метронидазола может модифицироваться в нитрозоформу, что, соответственно, приводит к снижению чувствительности микроорганизмов к препарату. Дефицит ферредоксина в трихомонадах приводит к усилению их чувствительности к кислороду и пропорциональному снижению активности белка антиоксидантной защиты трихомонад – супероксиддисмутазы. Чувствительность к кислороду определяется отсутствием соответствующих разрушающих перекись систем и дефицитной концентрацией профильных антиоксидантных молекул [29].

При острой форме трихомоноза в качестве системных антитрихомонадных средств используют преимущественно таблетированные формы: тинидазол дозировкой в 2,0 г однократно, метронидазол по 500 мг два раза в сутки в течение 7 дней или орнидазол по 500 мг два раза в сутки в течение 5 дней.

Доза препарата в 2,0 г позволяет через час добиться концентрации в сыворотке крови, двукратно превышающей таковую при приеме 500 мг. Данный подход позволяет создать избыточную концентрацию препарата, превосходящую ингибирующие способности ферментов трихомонад.

Эффективность терапии составляет 76–90%. Объясняется это тем, что штаммы, выделяемые от разных больных, имеют разную чувствительность к препаратам 5-нитроимидазолового ряда.

Инвазия в микроэкосистему влагалища трихомонад определяет формирование существенных нарушений во всех ее составляющих, а именно в функциональной активности метаболически активных слоев эпителия, био-

химическом составе влагалищной жидкости и собственно в составе микрофлоры влагалища, что в конечном счете является причиной гиперколонизации, ассоциированной с БВ микрофлоры [30]. Очевидно, что выбор препарата должен учитывать его эффективность в отношении подобных микробных сообществ. В этой связи особую актуальность приобретает использование нитроимидазолов нового поколения, таких как секнидазол, к которому чувствительны штаммы микроорганизмов, устойчивые к метронидазолу и тинидазолу. Кроме того, препарат не должен оказывать повреждающего воздействия на представитель резидентной кислотофильной микрофлоры [31].

Важно также выделить клинико-фармакологические особенности секнидазола. Секнидазол имеет гораздо более длительный период полувыведения, чем метронидазол, и было обнаружено, что режим однократной дозы не менее эффективен, чем 7-дневный режим перорального приема метронидазола [32].

На основании *in vitro* исследования микробиологической эффективности секнидазола и метронидазола показано, что минимальная летальная концентрация (MLC) в отношении 100 штаммов *Trichomonas vaginalis* для секнидазола составляла 5,9 г/мл, а для метронидазола – 13,5 г/мл (228% от секнидазола). Средняя минимальная ингибирующая концентрация составляла для метронидазола 6,3 мкг/мл (на 394% относительно секнидазола), а для секнидазола – 1,6 мкг/мл [33].

По данным систематического обзора по шести исследованиям с участием 1 528 пациентов с бактериальным вагинозом было показано, что однократное применение 2 г секнидазола может значительно снизить риск БВ различной этиологии у пациентов с тремя и менее эпизодами БВ в течение года в анамнезе [31].

*Цель исследования* – провести сравнительный анализ эффективности в отношении влагалищных трихомонад и ассоциированных с бактериальным вагинозом строгих анаэробных микроорганизмов метронидазола и Секнидокса в стандартных, регламентированных инструкцией по применению терапевтических схемах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное нерандомизированное исследование включены 64 пациентки с диагнозом «острый трихомоноз», получавшие в качестве этиотропного средства препараты группы 5-нитроимидазолов. Средний возраст пациенток составил  $34 \pm 7$  лет (95% ДИ 32–37). Пациентки были разделены на две группы. Группа 1 ( $n = 32$ ) – пациентки, получавшие препарат Секнидокс, группа 2 ( $n = 32$ ) – пациентки, получавшие метронидазол. Препараты назначали в соответствии с инструкцией по применению. Секнидокс назначался однократно дозировкой в 2 г, метронидазол использовался в терапевтической схеме: 500 мг два раза в сутки на протяжении 5 дней. В обеих группах в качестве элемента реабилитации микроэкосистемы влагалища использовали свечи Ацилакт Дуо с буферной системой модуляции кислотности и осмолярности влагалищной жидкости местно с кратностью один раз в сутки.

Критериями включения явились возраст женщин от 20 до 50 лет, наличие признаков воспалительного или дисбиотического поражения влагалища и вульвы, позволивших поставить диагноз «вульвовагинит», а также последующее микроскопическое исследование, установившее присутствие трихомонад (МКБ-10 A.59 – трихомоноз), отсутствие значимой соматической патологии (сахарный диабет, ожирение, аутоиммунные системные заболевания, инфекции мочевыводящих путей) и подписанное пациенткой письменное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование явились возраст менее 20 и более 50 лет; повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость препарата; тяжелая экстрагенитальная патология (сахарный диабет, ожирение, системные аутоиммунные заболевания, инфекции мочевыводящих путей); отказ от участия в исследовании.

Постановка диагноза и оценка эффективности фармакотерапии базировалась на динамике объективного и субъективного клинического статуса пациенток (жалобы, данные физикального осмотра), а также результатов лабораторных исследований.

Пациентки наблюдались у врача в течение трех визитов.

Во время первого визита (В1) проводился сбор анамнеза и выяснение жалоб пациента, гинекологический осмотр, забор материала с последующим проведением лабораторных исследований. Биоматериал для микроскопического, бактериологического и молекулярно-генетического исследований отбирался в соответствии с принятыми методиками.

Второй визит (В2) проводился через 10–12 дней после окончания приема этиотропного средства. Оценивалась эффективность терапии на основании динамики клинической симптоматики и лабораторных исследований, наличия или отсутствия нежелательных явлений. По результатам лабораторной диагностики назначался курс реабилитационной терапии, направленный на восстановление микробиоты влагалища.

Третий визит (В3) осуществлялся в виде дистанционного опроса, выяснялось наличие или отсутствие рецидива заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

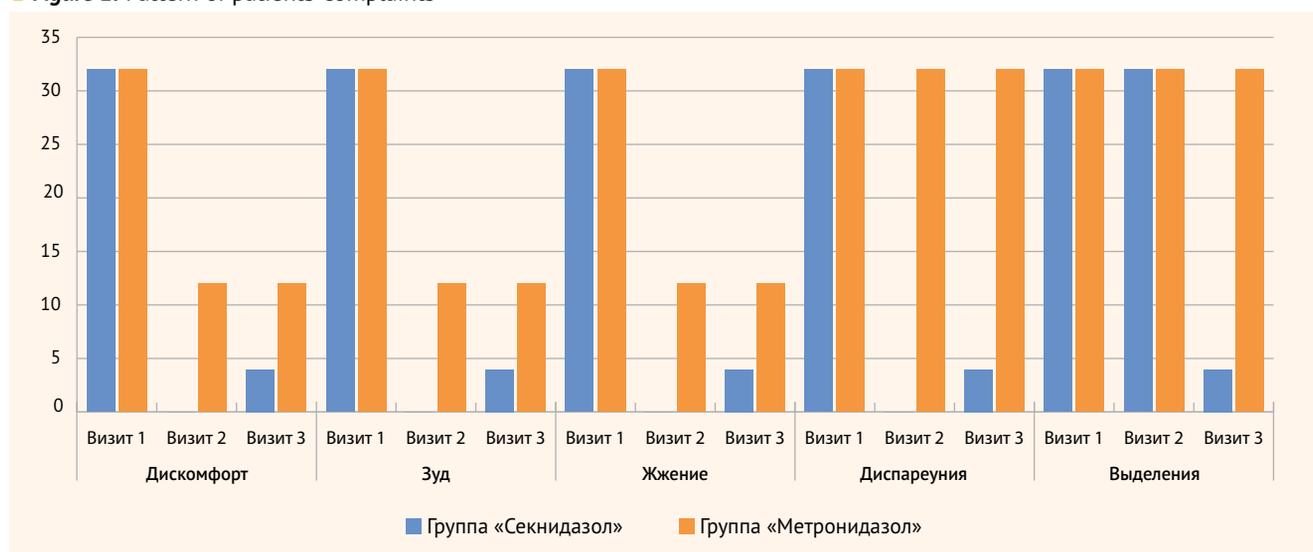
В соответствии с результатами клинико-лабораторных исследований всем пациенткам был поставлен диагноз «острый трихомоноз».

Основными жалобами больных в абсолютном и процентном соотношении явились: местный дискомфорт – 64 (100%), зуд – 60 (93,6%), жжение – 50 (78,0%) и обильные патологические выделения из влагалища серо-белого цвета – 64 (100%), пенистые – 24 (37,5%), имеющие неприятный зловонный – 24 (37,5%) или рыбный запах – 43 (67,5%). Общая структура жалоб пациенток на В1, В2 и В3 представлена на *рис. 1*.

При осмотре на зеркалах у всех пациенток диагностированы признаки воспаления влагалища и шейки матки: гиперемия на фоне обильных гнойных выделений. Во время осмотра при помощи тест-полосок определяли степень кислотности отделяемого влагалища, показатели которой у всех пациенток находились в диапазоне 4,5 и более, т. е. превышали значения, характерные для нормоценоза.

Микроскопия влагалищных мазков, окрашенных в соответствии с методикой Романовского – Гимзы, позволяла детектировать трихомонад, а именно установить факт присутствия микроорганизмов, относящихся к типу простейших и имеющих характерные для трихомонад структурные особенности (жгутики, миндалевидное ядро, «вуалевую» структуру цитоплазмы). Характерным для мазков явилось выраженное повышение присутствия полиморфно-ядерных нейтрофильных гранулоцитов (от 30 до 100 клеток в поле зрения). Микрофлора была представлена в основном микроорганизмами, имеющими морфологию кокков, и практически полностью отсутствовали представители нормальной резидентной микрофлоры, имеющие морфологию палочек. Гиперколонизация микрофлоры

● **Рисунок 1.** Структура жалоб пациенток  
● **Figure 1.** Pattern of patients' complaints



на фоне повышенных значений pH содержимого влагалища сочеталась с образованием микробно-эпителиальных ассоциатов – «ключевых клеток». Характерная микрофотография влагалищного мазка представлена на *рис. 2*.

Молекулярно-генетическое исследование материала с помощью методов «Фемофлор-скрин» и «Фемофлор-16» позволило выявить микст-инфекции, представленные *Chlamidia trachomatis* у двух пациенток, *Mycoplasma hominis* – у 12 и *Ureaplasma urealyticum* – у 10 женщин. Другой характерной составляющей микробного пейзажа влагалищной микроэкосистемы явилось значительное повышение присутствия строгих анаэробных микроорганизмов, характерных для биоценоза влагалища при бактериальном вагинозе, и выраженное снижение пула нормальной ацидофильной микрофлоры. Была установлена степень присутствия представителей характерной микробиологической ассоциации: *Gardnerella vaginalis* (8–44%), *Eubacterium spp.* (16–56%), *Mobiluncus spp.* (0–24%), *Atopobium vaginae* (0–14%), *Lactobacillus spp.* (8–48%). Представители аэробной составляющей биоценоза были представлены в малозначимом количестве.

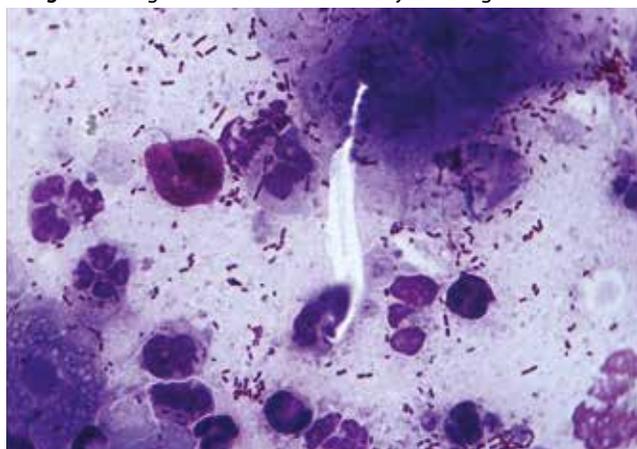
Культивирование трихомонад на среде СВТ (ФБУН НИИЭМ им. Пастера) позволило определить степень вегетационной активности возбудителя, которая была оценена как слабая в 28, средняя в 24 и высокая степень роста в 12 пробах.

На основании результатов клинического и лабораторного обследования всем пациенткам был определен диагноз «трихомоноз, острая форма».

После диагностического этапа в соответствии с дизайном исследования была назначена терапия определенными для исследуемых групп противопаразитарными препаратами группы 5-нитроимидазола. Все пациентки полностью выполнили назначения, соблюдая дозировку и кратность приема.

Во время второго визита при опросе было установлено, что все пациентки, принимающие Секнидокс, отметили положительную динамику в течении заболевания практически на следующий день от начала терапии, одна-

- **Рисунок 2.** Влагалищный мазок. Окраска по Романовскому
- **Figure 2.** Vaginal smear. Romanowsky staining



Ув. × 900. Трихомонадный вагинит. Стрелкой указана трихомонада (виден жгутик). Воспалительный тип мазка. Кокковая флора  
900 X magnification. Trichomonas vaginitis. The arrow indicates Trichomonas (the flagellum is visible). Inflammatory type of smear. The coccal flora.

ко наблюдалась тенденция к возобновлению у двух женщин. У всех пациенток купировались такие характерные признаки, как дискомфорт, зуд, жжение, диспареуния. При осмотре на зеркалах слизистая имела розовую окраску, но тем не менее выделения хотя и не имели неприятного зловонного или рыбного запаха, но консистенция их расценивалась как промежуточная между слизистой и жидкой. pH влагалищной жидкости соответствовал значениям 4,5. При микроскопии влагалищного мазка ключевые клетки обнаружены были у 13 пациенток, но преимущественно в более низком процентном отношении (менее 20%). Микробиологический пейзаж был расценен как нормоценоз в одном случае, переходный биоценоз – у 26 пациенток, воспалительный тип мазка был у двух женщин, но генез воспаления определялся наличием ранее не детектированной кандидозной инфекции и присутствием в мазках нитей псевдомонии.

В группе с использованием в качестве этиотропного средства метронидазола динамические изменения на фоне терапии как положительные имели место у 20 пациенток, 12 отметили на фоне незначительной положительной динамики в начале лечения возвращение в дальнейшем степени выраженности жалоб к исходному состоянию.

У шести пациенток по истечении срока наблюдения выделения носили гнойный характер, а у 20 они расценивались как обильные. У 22 пациенток выделения имели рыбный запах, и при их микроскопии определялись ключевые клетки в количественном выражении более 20%. При посеве материала на среду СВТ у четырех обследуемых выявлен рост трихомонад, что в дальнейшем потребовало использования комбинированных терапевтических схем на основе Секнидокса.

Таким образом, лечение острого трихомониаза препаратами 5-нитроимидазолового ряда в режиме монотерапии не позволяет достичь полного восстановления с позиций формирования нормоценоза в контексте микроэкосистемы влагалища.

Четырем пациенткам в группе с использованием в качестве этиотропного средства Секнидокса, у которых было нежелательное явление в виде микотического вульвовагинита, был назначен курс терапии, включавший прием капсул флуконазола в дозе 150 мг трижды с интервалом в 24 ч и вагинально аппликации 2%-ного крема клотримазол в течение 6 дней.

Таким образом, в когорте пациенток, где использовался Секнидокс, положительный результат в виде эрадикации трихомонад был достигнут во всех случаях. По итогам лечения две пациентки излечились полностью с лабораторной верификацией микроскопии влагалищного мазка и молекулярно-генетическим исследованием – заключение «нормоценоз». У 30 пациенток, в т. ч. двух женщин после санации от микотической суперинфекции, результаты лабораторных исследований соответствовали состоянию «переходный биоценоз».

В когорте пациенток, где использовался метронидазол, эрадикация трихомонад была достигнута у 24 женщин, у 8 пациенток при контрольном исследовании были обнаружены трихомонады. Практически во всех случаях, где

была достигнута эрадикация возбудителя, при контрольной лабораторной верификации результатов исследования был установлен диагноз «бактериальный вагиноз», что потребовало применения дальнейшей этиотропной коррекции.

Поскольку после назначения в качестве антипротозойной монотерапии препаратов 5-нитроимидазольного ряда не удалось в достаточной мере достичь формирования состояния влагалищной микрорекосистемы категории «нормоценоз», всем пациенткам, у которых сформировался переходный тип влагалищной микробиоты, был назначен реабилитационный курс терапии. Использовалось назначение 10-дневного курса свечей Ацилакт Дуо, содержащих не только споры кислотофильной микрофлоры, но и цитокиновый иммуномодулирующий комплекс, и гелевой буферной системы, модулирующей осмолярность и кислотность влагалищной жидкости (вводились вагинально ежедневно одновременно на ночь). Подобное сочетание пробиотического средства со средством, модулирующим кислотность и осмолярность ВЖ, благоприятно сказывается на колонизационной активности кислотофильных микроорганизмов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре сексуально трансмиссионных заболеваний острая форма трихомониаза имеет характерную симптоматику и существующие в арсенале лабораторной диагностики методы позволяют детектировать присутствие возбудителя в микрорекосистеме влагалища.

Для терапии трихомониаза используются препараты группы 5-нитроимидазола. В используемых схемах в качестве этиотропного средства традиционно наиболее популярным является метронидазол. Не умаляя значимость препарата, следует отметить, что длительность использования любого антибактериального или антипротозойного препарата приводит к формированию устойчивых форм возбудителя. С этих позиций необходимо дополнять арсенал профильных лекарственных средств эффективными альтернативными единицами. Таким высокоэффективным средством на основании результатов проведенных исследований следует рассматривать препарат Секнидокс, действующей молекулой которого является секнидазол. Подтверждением тому является более высокая по отношению к метронидазолу эффективность препарата с позиций эрадикации трихомонад, в т. ч. и у пациенток, ранее безуспешно использовавших антипротозойный курс на основе метронидазола.

Примечательным является то, что оптимальная для трихомонад кислотность влагалищной жидкости находится в значимо более высоком, в сравнении с физиологическими значениями, диапазоне pH. Подобный уровень кислотно-

сти характерен для такого часто встречающегося заболевания, как бактериальный вагиноз, являясь составляющей диагностической тетрады Амсел. При трихомониазе возбудитель модулирует основные биохимические и биофизические константы среды обитания, что в т. ч. приводит к гиперколонизации влагалищной микрорекосистемы, ассоциированной с бактериальным вагинозом микрофлорой. С другой стороны, сформировавшийся ранее бактериальный вагиноз является полноценной базой при первичном инфицировании трихомонадами, снижая пороговые значения возбудителя, требуемые для развития манифестной острой формы заболевания. Следует отметить, что Секнидокс показал высокую эффективность и в отношении ассоциированной с бактериальным вагинозом микрофлоры, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве средства системной терапии бактериального вагиноза.

Вместе с тем важным является то, что при терапии с использованием секнидазола следует учитывать наличие не только псевдомонелия, но и спор грибов по причине возможности развития манифестной формы микотического вагинита на фоне снижения конкурентных форм взаимоотношений в микробиоценозе влагалища за питательный субстрат – глюкозу клеток поверхностного эпителия.

Важным компонентом формирования нормоценоза во влагалище является второй этап реабилитации, базирующийся на микробной трансплантации и модуляции основных констант влагалищной жидкости и неспецифического иммунитета. Несоблюдение принципа двухэтапности терапии приводит к последующей колонизации экологических ниш влагалищной микрорекосистемы представителями индигенной микрофлоры и рецидивам бактериального вагиноза.

## Выводы

Таким образом, препарат Секнидокс продемонстрировал более выраженную терапевтическую эффективность по достижению целевых клинических и микробиологических результатов в сравнении с метронидазолом с позиций эрадикации трихомонад при остром трихомониазе.

Препарат Секнидокс продемонстрировал более выраженную терапевтическую эффективность в сравнении с метронидазолом в отношении сопутствующих, ассоциированных с БВ микроорганизмов, что позволяет использовать его в качестве этиотропного средства в комплексной терапии бактериального вагиноза.



Поступила / Received 14.02.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2022  
Принята в печать / Accepted 09.03.2022

## Список литературы / References

1. Айламазян Э.К. (ред.). *Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 320 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439456.html>.
2. Айламазян Э.К. (ед.). *Infectious and inflammatory diseases in obstetrics and gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 320 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439456.html>.
3. Радзинский В.Е., Фукс А.М. (ред.). *Гинекология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1000 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442494.html>.
4. Radzinskii V.E., Fuks A.M. (eds). *Gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1000 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442494.html>.
5. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. (ред.). *Дерматовенерология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1024 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427965.html>.
6. Skripkin Yu.K., Butov Yu.S., Ivanov O.L. (ed.). *Dermatovenerology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427965.html>.

4. Engbring J.A., Alderete J.F. Characterization of *Trichomonas vaginalis* AP33 adhesin and cell surface interactive domains. *Microbiology (Reading)*. 1998;144(Pt. 11):3011–3018. <https://doi.org/10.1099/00221287-144-11-3011>.
5. Garber G.E., Lemchuk-Favel L.T., Bowie W.R. Isolation of a cell-detaching factor of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol*. 1989;27(7):1548–1553. <https://doi.org/10.1128/jcm.27.7.1548-1553.1989>.
6. Arroyo R., González-Robles A., Martínez-Palomo A., Alderete J.F. Signalling of *Trichomonas vaginalis* for amoeboid transformation and adhesion synthesis follows cytoadherence. *Mol Microbiol*. 1993;7(2):299–309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01121.x>.
7. Fais S., Malorni W. Leukocyte uropod formation and membrane/cytoskeleton linkage in immune interactions. *J Leukoc Biol*. 2003;73(5):556–563. <https://doi.org/10.1189/jlb.1102568>.
8. León-Sicairos C.R., León-Félix J., Arroyo R. tvcp12: a novel *Trichomonas vaginalis* cathepsin L-like cysteine proteinase-encoding gene. *Microbiology (Reading)*. 2004;150(Pt. 5):1131–1138. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26927-0>.
9. Меньухова 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>.
10. Меньухова Ю.Н. Bacterial vaginosis: etiopathogenesis, clinical and laboratory features. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(4):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD62479-87>.
11. Silva-Filho F.C., Kasai S., Nomizu M., López L.B., Melo-Braga M.B., Rocha-Azevedo B. et al. How laminin-1 can be recognized by the protozoan parasite *Trichomonas foetus*: possible role played by the extracellular matrix glycoprotein in both cytoadhesion and cytotoxicity exerted by the parasite. *Parasitol Int*. 2002;51(3):305–307. [https://doi.org/10.1016/s1383-5769\(02\)00018-1](https://doi.org/10.1016/s1383-5769(02)00018-1).
12. Atashili J., Poole C., Ndumbe P.M., Adimora A.A., Smith J.S. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008;22(12):1493–1501. <https://doi.org/10.1097/qad.0b013e3283021a37>.
13. Esber A., Vicetti Miguel R.D., Cherpes T.L., Klebanoff M.A., Gallo M.F., Turner A.N. Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;212(1):8–17. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv017>.
14. Nilsson U., Hellberg D., Shoubnikov M., Nilsson S., Mårdh P.A. Sexual behavior risk factors associated with bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Dis*. 1997;24(5):241–246. <https://doi.org/10.1097/00007435-199705000-00001>.
15. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A., Landers D.V., Sweet R.L. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and Chlamydia trachomatis infection. *Clin Infect Dis*. 2003;36(5):663–668. <https://doi.org/10.1086/367658>.
16. Ness R.B., Kip K.E., Soper D.E., Hillier S., Stamm C.A., Sweet R.L. et al. Bacterial vaginosis (BV) and the risk of incident gonococcal or chlamydial genital infection in a predominantly black population. *Sex Transm Dis*. 2005;32(7):413–417. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000154493.87451.8d>.
17. Chohan V., Baeten J.M., Benki S., Graham S.M., Lavreys L., Mandaliya K. et al. A prospective study of risk factors for herpes simplex virus type 2 acquisition among high-risk HIV-1 seronegative women in Kenya. *Sex Transm Infect*. 2009;85(7):489–492. <https://doi.org/10.1136/sti.2009.036103>.
18. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 1088 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970418970.html>.
19. Kulakov V.I., Savel'eva G.M., Manukhin I.B. *Gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 1088 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970418970.html>.
20. Томберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(2):32–34. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/2/031726-6122201028>.
21. Gomberg M.A. Bacterial vaginosis and associated new infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;10(2):32–34. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/2/031726-6122201028>.
22. Кира Е.Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекций влагалища. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(5):33–39. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/5/031726-6122201057>.
23. Kira E.F. Role of probiotics in the treatment of vaginal infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;10(5):33–39. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2010/5/031726-6122201057>.
24. 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://ru.aig-journal.ru/articles/Biologicheskaya-rol-kislotnosti-vlagalisha-Mehanizmy-stabilnosti-i-metody-korrekcii.html>.
25. Kira E.F., Dushkina E.A., Badikova N.S. Biological role of vaginal acidity, stability mechanisms and correction methods. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(3):102–106. (In Russ.) Available at: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Biologicheskaya-rol-kislotnosti-vlagalisha-Mehanizmy-stabilnosti-i-metody-korrekcii.html>.
26. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Анкирская А.С. Вагинальная микозосистема влагалища в норме и при патологии. *Гинекология*. 2009;11(3):9–11. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28015>.
27. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Анкирская А.С. The vaginal microecosystem of the vagina in health and disease. *Gynecology*. 2009;11(3):9–11. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28015>.
28. Прилепская В.Н. (ред.). *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин*. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2019. 56 с. Режим доступа: [https://www.medkurov.ru/docs/id/4F7915/\\$File/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5%20%D0%B8%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%B8%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B9%2C%20%D1%81%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B6%D0%B4%D0%B0%D1%8E%D1%89%D0%B8%D1%85%D1%81%D1%8F%20%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%BC%D0%B8%20%D0%B2%D1%8B%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%D0%BC%D0%B8.pdf](https://www.medkurov.ru/docs/id/4F7915/$File/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5%20%D0%B8%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%B8%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B9%2C%20%D1%81%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B6%D0%B4%D0%B0%D1%8E%D1%89%D0%B8%D1%85%D1%81%D1%8F%20%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%BC%D0%B8%20%D0%B2%D1%8B%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%D0%BC%D0%B8.pdf).
29. Kissinger P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis*. 2015;15:307. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1055-0>.
30. Fais S., Malorni W. Leukocyte uropod formation and membrane/cytoskeleton linkage in immune interactions. *J Leukoc Biol*. 2003;73(5):556–563. <https://doi.org/10.1189/jlb.1102568>.
31. Fiori P.L., Rappelli P., Addis M.F. The flagellated parasite *Trichomonas vaginalis*: new insights into cytopathogenicity mechanisms. *Microbes Infect*. 1999;1(2):149–156. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(99\)80006-9](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(99)80006-9).
32. León-Sicairos C.R., León-Félix J., Arroyo R. tvcp12: a novel *Trichomonas vaginalis* cathepsin L-like cysteine proteinase-encoding gene. *Microbiology (Reading)*. 2004;150(Pt. 5):1131–1138. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26927-0>.
33. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Влагалище как микроэкоцистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы). *Гинекология*. 2002;4(4):189–196. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27476>.
34. Uvarova E.V., Sultanova F.S. Vagina as a microecosystem in health and inflammatory processes of the female genitals of various etiologies (literature review). *Gynecology*. 2002;4(4):189–196. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27476>.
35. Ходжажан А.Б., Козлов С.С., Голубева М.В. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 448 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428221.html>.
36. Khodzhan A.B., Kozlov S.S., Golubeva M.V. *Medical parasitology and parasitic diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 448 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428221.html>.
37. Silva-Filho F.C., Kasai S., Nomizu M., López L.B., Melo-Braga M.B., Rocha-Azevedo B. et al. How laminin-1 can be recognized by the protozoan parasite *Trichomonas foetus*: possible role played by the extracellular matrix glycoprotein in both cytoadhesion and cytotoxicity exerted by the parasite. *Parasitol Int*. 2002;51(3):305–307. [https://doi.org/10.1016/s1383-5769\(02\)00018-1](https://doi.org/10.1016/s1383-5769(02)00018-1).
38. Afzan M.Y., Suresh K. Pseudocyst forms of *Trichomonas vaginalis* from cervical neoplasia. *Parasitol Res*. 2012;111(11):371–381. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-2848-3>.
39. Abd El Aziz M.A., Sharifipour F., Abedi P., Jahanfar S., Judge H.M. Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0822-2>.
40. Bohbot J.M., Vicaut E., Fagnen D., Brauman M. Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;2010:705692. <https://doi.org/10.1155/2010/705692>.
41. Ghosh A.P., Aycock C., Schwabek J.R. In Vitro Study of the Susceptibility of Clinical Isolates of *Trichomonas vaginalis* to Metronidazole and Secnidazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4):e02329–17. <https://doi.org/10.1128/aac.02329-17>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – **Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Лазарева Н.Б., Позняк А.Л.**

Написание текста – **Беженарь В.Ф., Галиуллина Л.А., Молчанов О.Л.**

Обзор литературы – **Галиуллина Л.А., Молчанов О.Л.**

Перевод на английский язык – **Молчанов О.Л., Лазарева Н.Б.**

Анализ материала – **Беженарь В.Ф., Галиуллина Л.А., Молчанов О.Л.**

Статистическая обработка – **Позняк А.Л., Галиуллина Л.А.**

**Contribution of authors:**

Concept of the article – **Vitaly F. Bezhenar, Oleg L. Molchanov, Natalia B. Lazareva, Aleksey L. Poznyak**

Text development – **Vitaly F. Bezhenar, Liana A. Galiullina, Oleg L. Molchanov**

Literature review – **Liana A. Galiullina, Oleg L. Molchanov**

Translation into English – **Oleg L. Molchanov, Natalia B. Lazareva**

Material analysis – **Vitaly F. Bezhenar, Liana A. Galiullina, Oleg L. Molchanov**

Statistical processing – **Aleksey L. Poznyak, Liana A. Galiullina**

**Информация об авторах:**

**Беженарь Виталий Федорович**, 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; bez-vitaly@yandex.ru

**Молчанов Олег Леонидович**, д.м.н., профессор, доцент 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; доцент кафедры акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; moleg700@mail.ru

**Лазарева Наталья Борисовна**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 8, стр. 2; ученый секретарь, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109028, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11, корп. 10; lazareva\_n\_b@staff.sechenov.ru

**Галиуллина Лиана Айдаровна**, врач акушер-гинеколог наблюдательного отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; galiullinamil@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; madlen2465@mail.ru

**Information about the authors:**

**Vitaly F. Bezhenar**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproduction; Head of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Neonatology; Head of Obstetrics and Gynecology Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; bez-vitaly@yandex.ru

**Oleg L. Molchanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproduction, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; moleg700@mail.ru

**Natalia B. Lazareva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Academic Secretary, International Association of Clinical Pharmacology and Pharmacy; 11/1, Yauzskaya St., Moscow, Russia, 109028; lazareva\_n\_b@staff.sechenov.ru

**Liana A. Galiullina**, Obstetrician-Gynecologist of Observational Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; galiullinamil@mail.ru

**Aleksey L. Poznyak**, Dr. Sci. (Med.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; madlen2465@mail.ru