

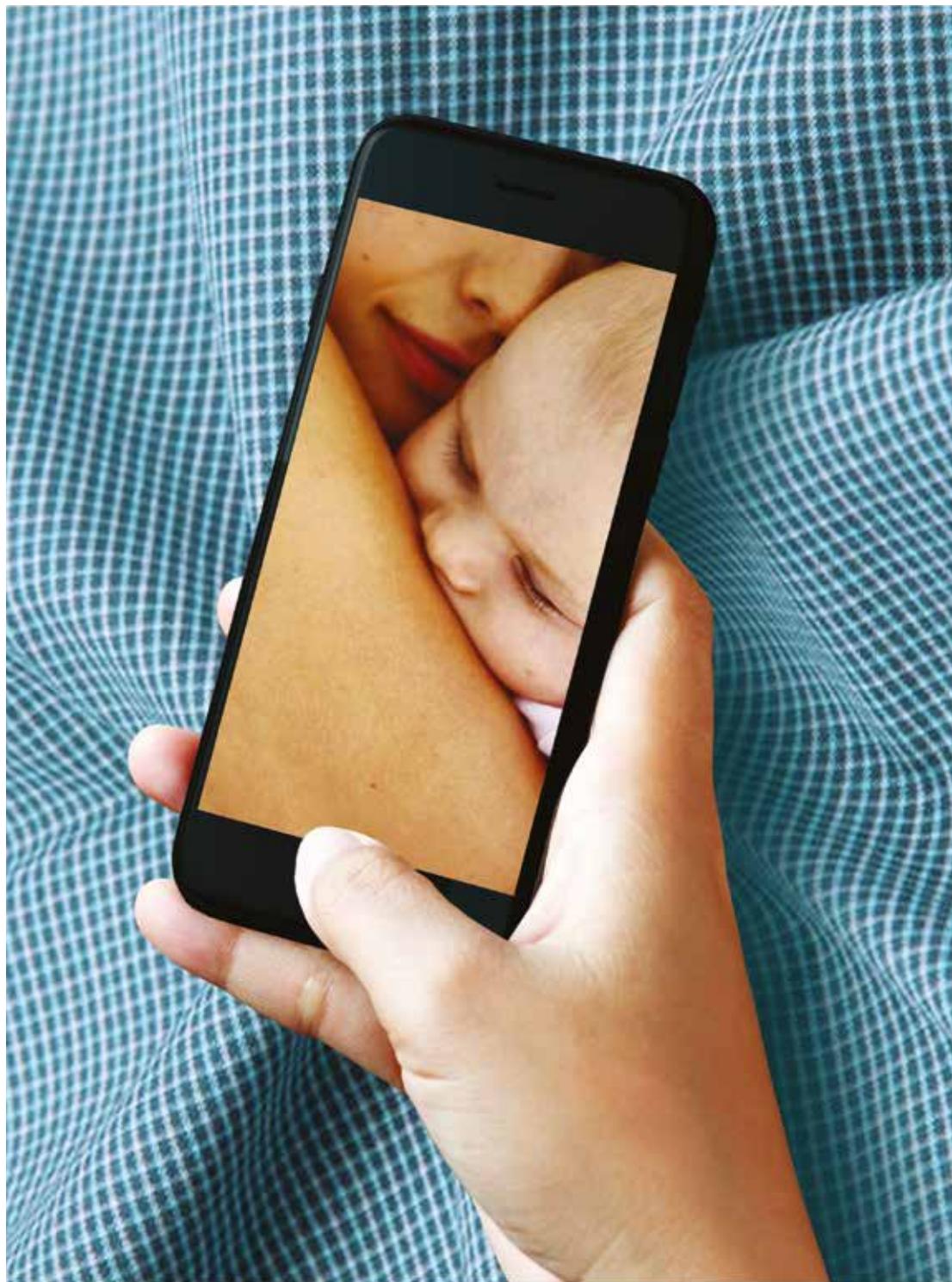
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



медицинский совет

2022 | Том 16 | № 16

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынина

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов,
Мария Старицына, 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 корреспонденций:
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 Прессы России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтографика»

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

Дата выхода в свет 30 сентября 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» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Абдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юрьевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Абдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



Founder and publisher:
REMEDiUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician 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: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler®

Address of the founder and editorial office:

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

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

Correspondence address:
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

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

Certificate of Registration of Print Media
No.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П5802

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

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on September 30, 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 (Meditinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

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

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик 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:

Авеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (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., доцент, 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. Владимириского (Москва, Россия) (гастроэнтерология)

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

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

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

Верголов 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)

Вялкова 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)

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

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (эндокринология)

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

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

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

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

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

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

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (Загреб, Хорватия) (педиатрия, гастроэнтерология)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Мкртычян 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)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (кардиология)

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 (Триест, 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)

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

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

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

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

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

Сушихов 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)

Ялевов 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, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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. Vladimirsy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

A.A. Vizel, 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.), Prof., 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) (*Allergology, Dermatovenerology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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 Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology 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*)

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

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

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

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

R.S. Fassakarov, 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 рентгенорадиологии (Москва, Россия) (*гинекология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editor in Chief of the Issue:

Gennadiy T. Sukhikh, Acad. 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 issue «Obstetrics and Gynecology»

Аполихина И.А., 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*)

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

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

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

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

Durinian 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*)

Prileshkaya 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., Acad. 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*)

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

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

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

Khashukhoeva 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

Федорова А.И.

Снижение полового влечения у женщин: пути решения проблемы 10

Федорова Т.А., Борзыкина О.М., Стрельникова Е.В., Хамидулина К.Г., Рогачевский О.В., Козаченко А.В., Иванец Т.Ю.

Менеджмент крови у пациенток с миомой матки и анемией в периоперационном периоде 19

Краевая Е.Е.

Особенности протоколов вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток старшей возрастной группы в зависимости от препарата овариальной стимуляции 29

Апресян С.В., Маркаров А.Э., Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А., Димитрова В.И., Папоян С.А., Слюсарева О.А., Апресян С.С.

Инновационный подход в лечении узловой формы аденомиоза 37

Титова М.С., Колодина М.И., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н.

Применение мио-инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников при вспомогательных репродуктивных технологиях 50

Доброхотова Ю.Э., Карапашева А.Х.

Вульвовагинальный кандидоз у женщин репродуктивного возраста: иммунологические аспекты современных алгоритмов обследования и лечения 57

Шевлюкова Т.П., Матейкович Е.А., Ермакова П.А., Ермакова А.А.

Особенности пищевого поведения у женщин: оценка риска осложнений 62

Карахалис Л.Ю., Кононенко Т.С., Жигаленко А.Р., Пенжоян М.А.

Ведение пациенток с бесплодием на фоне хронического эндометрита 67

Боровиков И.О., Кузенок И.И., Булгакова В.П., Горбулина А.А.

Инозин пранобекс в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (опыт клинического применения) 75

Прегравидарная подготовка и беременность

Баев О.Р., Гусар В.А., Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В.

Применение вагинальной терапевтической системы с простагландином для индукции родов 84

Жуковская И.Г., Хузина Л.Ф.

Некоторые аспекты приверженности к комбинированной гормональной контрацепции у молодых женщин 93

Сыркашева А.Г., Лисицына О.И.

Роль микронутриентов в сохранении женского репродуктивного потенциала, сниженного на фоне инфекционных заболеваний 101

Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л.

Влияние прегравидарной подготовки на течение и исходы беременности при рецидивирующем генитальном герпесе 108

Пре- и постменопауза

Хашукоева А.З., Дмитрашко Т.Е., Носова Л.А., Маркова Э.А., Оверко А.В.

Современная терапия вазомоторных симптомов климактерического синдрома 116

Аверкова В.Г., Якушевская О.В.

Альтернативная и комплементарная коррекция климактерических расстройств 124

Стеняева Н.Н.

Болевое сексуальное расстройство 130

Якушевская О.В.

Менопауза и генитоуринарное здоровье: оптимальная поддержка и коррекция нарушений 136

Инфекции

Ермакова Е.И.

Комплексная терапия рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин 143

Гусаков К.И., Назарова Н.М., Абакарова П.Р., Тарапыкова А.А., Иванов И.А.

Применение ресвератрола и индол-3-карбинола в качестве антипролиферативного метода профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний 151

Content

News, discoveries and events 8

Reproductive health and ART

Fedorova A.I.

Hypoactive sexual desire disorders in women: ways to solve the problem 10

Fedorova T.A., Borzykina O.M., Strelnikova E.V., Khamidulina K.G., Rogachevskiy O.V., Kozachenko A.V., Ivanets T.Yu.

Blood management in patients with uterine myoma and anemia in the perioperative period 19

Kraevaya E.E.

Features of protocols of assisted reproductive technologies in patients of the older age group depending on the ovarian stimulation drug: recombinant follicle-stimulating hormone or highly purified human menopausal gonadotropins 29

Apresyan S.V., Markarov A.E., Dobrokhotova Ju.E., Khlynova S.A., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Slyusareva O.A., Apresyan S.S.

An innovative approach in the treatment of nodular adenomyosis 37

Titova M.S., Kolodina M.I., Lyashenko A.S., Lyashenko E.N.

Use of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome in the application of auxiliary reproductive technologies 50

Dobrohotova Yu.E., Karanasheva A.Kh.

Vulvovaginal candidiasis in women of reproductive age: immunological aspects of modern algorithms for examination and treatment 57

Shevlyukova T.P., Mateykovich E.A., Ermakova P.A., Ermakova A.A.

Features of eating behavior in women: experience of observation with an assessment of the risk of predicted complications 62

Karakhalis L.Yu., Kononenko T.S., Zhigalenko A.R., Penzhoyan M.A.

Management of infertile patients with chronic endometritis 67

Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Gorbulina A.A.

Inosine pranobex in the treatment of mild cervical intraepithelial neoplasia (experience of clinical use) 75

Pregravid preparation and pregnancy

Baev O.R., Gusar V.A., Gaydarova A.R., Edilberg I.V.

The use of a vaginal therapeutic system with prostaglandin for induction of labor 84

Zhukovskaya I.G., Khuzina L.F.

Some aspects of adherence to combined hormonal contraception in young women 93

Syrkasheva A.G., Lisitsyna O.I.

The role of micronutrients in maintaining female reproductive performance impaired due to infectious diseases 101

Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D., Tyutyunnik V.L.

Influence of pre-gravid preparation on the course and outcomes of the pregnancy in genital herpes 108

Pre- and postmenopausal

Khashukoeva A.Z., Dmitrashko T.Y., Nosova L.A., Markova E.A., Overko A.V.

Modern therapy for vasomotor symptoms of climacteric syndrome 116

Averkova V.G., Yakushevskaya O.V.

Alternative and complementary correction of menopausal disorders 124

Stenyayeva N.N.

Sexual pain disorder 130

Yakushevskaya O.V.

Menopause and genitourinary health: optimal support and correction of disorders 136

Infections

Ermakova E.I.

Complex therapy of recurrent urinary infections 143

Gusakov K.I., Nazarova N.M., Abakarova P.R., Tararykova A.A., Ivanov I.A.

Antiproliferative effects of resveratrol and indole-3-carbinol in HPV-associated diseases prevention 151

Снижение полового влечения у женщин: пути решения проблемы

А.И. Федорова, <https://orcid.org/0000-0002-8657-5002>, feanna@inbox.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

В последние десятилетия женщины все чаще обращаются к врачам различного профиля с проблемами сниженного полового влечения (СПВ). Женское либидо рассматривают как один из важных показателей качества жизни, сексуального здоровья. Терапия СПВ затруднена из-за недостаточных знаний врачами как сложных, множественных патогенетических механизмов снижения либидо, так и современных терапевтических подходов. В данной статье женское половое влечение рассматривается с точки зрения биопсихосоциального подхода, признанного ведущим при работе с сексуальными дисфункциями. В соответствии с ним СПВ является следствием сочетанных нарушений на различных уровнях функционирования человека (соматическом, личностно-психологическом и индивидуосоциальном). Представлены современные концептуальные модели полового влечения, на основе которых разрабатываются терапевтические подходы к СПВ. Обсуждены наиболее эффективные с доказательной точки зрения направления терапии СПВ у женщин – устранение биомедицинских факторов, нарушающих либидо, психотерапевтические мероприятия (сексуальное информирование, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), сексуальная терапия). Приведены доказательные исследования, подтверждающие высокую эффективность интегративного комбинированного подхода к терапии СПВ, объединяющего сексуальное информирование, КПТ, сексуальную терапию и фармакотерапию. Представлен новый российский препарат – пептид, созданный специально для лечения СПВ у женщин. Препарат прошел все стадии клинических испытаний и может использоваться как при лечении идиопатического СПВ, так и в составе комбинированной терапии (в комплексе с психотерапевтическими, секстерапевтическими мероприятиями).

Ключевые слова: женщины, сексуальные дисфункции, андрогензаместительная терапия, интегративная терапия, медикаментозная терапия

Для цитирования: Федорова А.И. Снижение полового влечения у женщин: пути решения проблемы. *Медицинский совет*. 2022;16(16):10-17. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-10-17>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Hypoactive sexual desire disorders in women: ways to solve the problem

Anna I. Fedorova, <https://orcid.org/0000-0002-8657-5002>, feanna@inbox.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

In recent decades, women are increasingly contact the doctors with problems of hypoactive sexual desire disorders (HSDD). Female libido is considered as one of the important indicators of quality of life, sexual health. Therapy of HSDD is difficult due to insufficient knowledge by doctors of both complex, multiple pathogenetic mechanisms of libido reduction and modern therapeutic approaches. In this article, the female sexual desire is considered from the point of view of the biopsychosocial approach, recognized as the leading one when working with sexual dysfunctions. According to biopsychosocial approach, HSDD is a consequence of combined disorders at various levels of human functioning (somatic, personal-psychological and individual-social). Modern conceptual models of sexual desire are presented, on the basis of which therapeutic approaches to HSDD are developed. The most effective from the evidence point of view directions of therapy of HSDD in women – elimination of biomedical factors that violate libido, psychotherapeutic measures (sexual awareness, cognitive behavioral therapy, sexual therapy) are discussed. Evidence-based studies confirming the high effectiveness of an integrative approach to the therapy of HSDD, combining sexual awareness, CBT, sexual therapy and pharmacotherapy, are presented. A new Russian drug – a peptide created specifically for the treatment of HSDD in women is presented. The drug has passed all stages of clinical trials and can be used both in the treatment of idiopathic HSDD and as part of combine therapy (in combination with psychotherapy and sextherapy).

Keywords: women, sexual desire, testosterone treatment, integrative therapy, medicinal therapy

For citation: Fedorova A.I. Hypoactive sexual desire disorders in women: ways to solve the problem. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(16):10-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-10-17>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Возросший в последние десятилетия интерес к женской сексуальности в значительной степени сосредоточен на половом влечении (либидо). Его рассматривают как один из важных показателей качества жизни, сексуального здоровья, а также отмечают его значимость для стабильных партнерских отношений. Проблемы женского либидо стали часто попадать в фокус внимания не только сексологов и психотерапевтов, но и гинекологов, эндокринологов, семейных врачей. При этом многие вопросы остаются недостаточно изученными. Нет точного определения нормального уровня полового влечения, полного понимания того, как оно должно проявляться у женщин. Многое о патогенетических механизмах либидо и его нарушениях нам фактически неизвестно. Данная ситуация определяет трудности выбора и проведения эффективной терапии.

Изучение проблем женского либидо активно развивается: пересматриваются концептуальные модели полового влечения, разрабатываются стандартные операционные процедуры при его снижении, проводится оценка сравнительной эффективности различных терапевтических мероприятий на принципах доказательной медицины, создаются и проходят апробацию новые лекарственные средства [1, 2].

Данный обзор базируется на собственном обширном клиническом опыте и на изучении полнотекстовых, оригинальных англоязычных статей, посвященных проблеме женского полового влечения.

ПОНЯТИЕ ПОЛОВОГО ВЛЕЧЕНИЯ

На современном уровне развития наших знаний либидо рассматривается как субъективный феномен, состояние головного мозга, побуждающее к сексуальному поведению. Можно назвать его «мотивацией или склонностью быть сексуальной». Как субъективный феномен половое влечение не обязано сопровождаться какими-либо поведенческими проявлениями (частотой инициации половых контактов, например), и это создает сложности с его измерением и установлением состояния сниженного либидо.

Новые концептуальные модели полового влечения делают акцент на его рецептивном характере [1–4]. Это означает, что сексуальное влечение вовсе не должно возникать «спонтанно», «естественно» и присутствовать без сексуальной стимуляции, а является предрасположенностью, позволяющей давать субъективный ответ на сексуальные стимулы и развитие возбуждения. Исследования последних лет продемонстрировали, что состояние мозга, имеющее сексуальным желанием, может возникать как до возбуждения, так и запускаться на его фоне. В связи с этим предлагается рассматривать сексуальное влечение и сексуальное возбуждение в единстве как ментальный и физиологический компоненты одного состояния. Это особенно касается женского полового влечения. Отмечено, что ощущение сексуального желания – не самая частая причина инициации женской сексуаль-

ной активности или ее принятия. Даже у сексуально здоровых женщин влечение часто возникает в процессе ласк. Сексуальные фантазии часто не столько являются индикатором сексуального желания, сколько разблокируют возможность фокусироваться на сексуальных стимулах. Данная модель объясняет важность адекватных сексуальных ласк как для качества сексуального взаимодействия, так и для поддержания удовлетворительного полового влечения. Она также определяет эффективность секстерапии при сниженном либидо.

В настоящее время основным для понимания феномена сексуального влечения является биopsихосоциальный подход, рассматривающий его как результат взаимодействия когнитивных процессов (мыслей, фантазий и мысленных образов), нейрофизиологических (центральная возбудимость) и аффективных компонентов (настроение и эмоциональное состояние) [1]. В составе наиболее распространенной концептуальной модели полового влечения рассматривают следующие компоненты:

Биологический мотивационный компонент – внутренняя сила (энергия), побуждающая человека совершать действия. Это инстинкт, врожденные паттерны поведения, нейрохимические процессы в головном мозгу и гормональные влияния на гипоталамические и лимбические структуры [5]. В качестве «возбуждающих» рассматривают системы норадреналина (НА) (управляют процессами возбуждения), дофамина (ДА) (стимулируют влечение, систему поощрения, удовлетворенность). Высвобождение ДА в преоптической зоне – основной нервный переключатель, контролирующий симпатическую и парасимпатическую регуляцию кровотока в присутствии сексуальных стимулов. Также способны активировать половое поведение и возбуждение пептидные гормоны и нейропептиды, в частности – меланокортины. Нейромедиаторы опосредуют и некоторые эффекты половых гормонов на сексуальность. К «подавляющим» либидо относят опиоидные и серотониновые системы. Баланс между «возбуждающими» и «подавляющими» системами важен для поддержания оптимального либидо. Модулирующее воздействие на нейромедиаторы в определенных отделах мозга способно поддерживать оптимальное состояние такого баланса.

Психологический мотивационный компонент – более сложный психофизиологический феномен, связанный с сознательными процессами. Контекст сексуального взаимодействия для женщин чаще бывает важнее самого спонтанного желания. Мотивация к сексуальной активности может отражать желание сексуального удовольствия, потребность в интимности, близости, желание удовлетворения партнера, эмоционального или нарциссического удовлетворения или иные факторы, не имеющие прямого отношения к сексуальному влечению и поведению [3, 4]. Психологический компонент включает индивидуальные психологические факторы, особенности психосексуального развития, стрессовые жизненные ситуации, прошлый сексуальный опыт, отношение к собственному телу, тонкие механизмы индивидуальных предпочтений. Важную роль играют партнерские взаимоотношения и существующие социальные и культурные представления о должном сексу-

альном поведении и должных сексуальных проявлениях [6]. Психологический компонент имеет особо важное значение для женского полового влечения. Можно сказать, что «женщина чувствует то, что думает по этому поводу».

Реакция на сексуальные стимулы – отражает способность сексуальных стимулов вызывать сексуальное желание, возбуждение, сексуальное удовлетворение и стимулировать половую активность. Этот компонент состоит из физиологической реактивности (возможно, чувствительности рецепторов или нейрохимических систем) и сознательных процессов, таких как сознательное подавление либидо, ожидание удовольствия или награды, качество самих сексуальных стимулов, прошлый сексуальный опыт, создающий и поддерживающий личный сексуальный сценарий.

СНИЖЕННОЕ ПОЛОВОЕ ВЛЕЧЕНИЕ

Нарушение полового влечения – довольно частая проблема, с которой обращаются к врачу-сексологу. Исследования показывают, что снижение или отсутствие полового влечения отмечают 10–40% женщин (различие цифр зависит от методологии исследования, контингента исследуемых, географии их проживания и культурных особенностей) [1].

Современное понимание СПВ включает уменьшение мыслей о сексе и сексуальных фантазий, снижение интереса к сексуальным отношениям и возбуждения в ответ на сексуальную стимуляцию партнера. В качестве критерия диагностики также рассматривают наличие стресса. При его отсутствии не следует говорить о сексуальной дисфункции даже если имеется низкий интерес к сексуальным отношениям. Стоит заметить, что данный критерий в настоящее время подвергается критике. Клиническая практика показывает, что психосоциальный дистресс в большей степени обусловлен культурными и социальными установками, рассогласованностью полового влечения у партнеров. Рост обращаемости женщин по поводу СПВ резко возрос после того, как наличие сексуального желания стало рассматриваться в качестве важного показателя здоровья в целом и сексуального здоровья в частности, что стало значимым в европейских культурах.

В соответствии с биopsихосоциальным подходом СПВ рассматривают как следствие сочетанных нарушений на различных уровнях функционирования человека (соматическом, личностно-психологическом и индивидуосоциальном). В ее основе лежит дисбаланс возбуждающих и тормозящих процессов, вовлеченных в сексуальное поведение и сексуальный ответ в центральной нервной системе (ЦНС). Важнейшую роль играют нейромедиаторы, нейротрансмиттеры и половые гормоны. Помимо них имеют значение различные психоэмоциональные факторы, уже перечисленные выше.

Основными биомедицинскими факторами, снижающими женское половое влечение, являются:

- гиперпролактинемический синдром (основной механизм – влияние повышенного уровня пролактина на дофаминергическую систему) [7, 8];

- гипоэстрогенные и гипоандрогенные состояния (менопауза, преждевременное истощение яичников, хирургическая кастрация и другие) [9, 10];
- депрессивные состояния [11];
- тревожные состояния (хотя полученные данные противоречивы);
- онкологические заболевания гениталий и молочных желез [12];
- заболевания сосудов (влияют в основном на процессы возбуждения и опосредованно на либидо);
- шизофрения (30–80% с шизофренией отмечают различные сексуальные дисфункции) [13];
- прием некоторых лекарственных препаратов. Наиболее изучено влияние препаратов, действующих на ЦНС (нейролептики и антидепрессанты) [14, 15], эндокринную систему (антиандрогенные и антиэстрогенные препараты, комбинированные гормональные контрацептивы) [16].

При всей важности биомедицинских факторов ведущее место в структуре патогенетических механизмов развития СПВ у женщин занимают *психогенные факторы* [1, 17–19]. В большинстве случаев это нарушения психосексуального развития (ПСР): нарушения формирования половой роли (в основном неприятие собственной женской роли, конкурентные отношения с мужчинами), задержки ПСР на платонической и эротической стадиях, при которых половой акт не является востребованным и не вызывает приятных ощущений. В основе нарушений ПСР чаще всего лежат деструктивные жесткие психологические установки в отношении сексуальности, завышенные, нереалистичные ожидания и представления о половой жизни, препятствующие ее адекватному восприятию. Известно, что женщины часто подавляют возникающие сексуальные импульсы в связи с негативными психологическими установками.

Важное место занимают супружеские (партиерские) проблемы: низкая оценка партнера, недоверие к нему, отчуждение, дистантные отношения, любовь к другому мужчине, накопленные обиды, борьба за лидерство [19, 20]. Частой причиной СПВ у женщин бывают оргазмические дисфункции, в том числе вследствие неадекватной техники полового акта. Отсутствие оргазма в партнерском взаимодействии дезорганизует всю сексуальную сферу и ведет к СПВ, даже если в начале половой жизни или партнерских отношений оно присутствовало. Другими значимыми психоэмоциональными факторами являются сексуальное насилие, негативный сексуальный опыт и ожидание негативного сексуального опыта, хронический стресс, различные индивидуальные психологические факторы, проблемы коммуникации, роль наблюдателя, чрезмерный внутренний контроль, общая тенденция личности к рационализации и интеллектуализации.

Стоит заметить, что сексуальная мотивация легко вытесняется более значимыми для конкретной женщины альтернативными мотивами и долженствованиями: выполнение домашних обязанностей (хорошая хозяйка), ребенок (далеко не все женщины после родов могут вовремя разделить свои либидонозные чувства между ребенком и его отцом), профессиональные обязанности и карьерные устремления.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Биопсихосоциальный подход является основой современной терапии сексуальных дисфункций (СД). Многоуровневость поражения определяет необходимость интегративной, комплексной терапии, учитывающей нарушения на всех уровнях сексуального функционирования и последовательно воздействующей на них. Только так можно добиться эффективности терапии [1, 21]. В настоящее время предпринимаются попытки создания стандартных операционных процедур (СОП) для различных СД, в том числе для СПВ и нарушений возбуждения у женщин, включающих наиболее эффективные с доказательной точки зрения методы. В основу создаваемых СОПов положен биопсихосоциальный подход, и они носят интегративный характер [1, 2].

Интегративная терапия требует проведения стандартного сексологического обследования [22], определения всего комплекса проблем пациентки, их выраженности и глубины. На основе этого разрабатывается алгоритм комплексного терапевтического воздействия на все патогенетические механизмы расстройства.

При выявлении биомедицинских факторов, ведущих к снижению либидо, в первую очередь проводится их устранение или коррекция. Тщательно оценивается вероятность негативного влияния лекарственных препаратов (антиэстрогены, антиандрогены, гестагены в непрерывном режиме, оральные контрацептивы, психофармакотерапия).

При гипоэстрогенных и гипоандрогенных состояниях необходима их коррекция. Известно, что достаточный уровень половых гормонов создает нейрохимическое состояние, более подходящее для активации сексуального возбуждения, чем для сексуального подавления, делает головной мозг избирательно чувствительным к сексуальным стимулам. Эстрогены (Э) оказывают трофическое воздействие на гениталии, а также стимулируют выброс эндотелиальными клетками вазоактивных веществ, таких как NO, и тем самым ведут к вазодилатации и, следовательно, способствуют процессам возбуждения. Тестостерон (Т) же взаимодействует с андрогенными рецепторами с высокой концентрацией в *substantia nigra*, гипоталамусе и преоптической зоне, усиливает мотивационный компонент либидо (сексуальные фантазии, сексуальную активность), повышает эрогенную реактивность генитальных эрогенных зон. Т и Э действуют как синергисты, и их эффекты трудно разделить.

Гипоэстрогения и гипоандрогенния характерны для менопаузальных женщин и женщин после хирургической кастрации. Исследования с хорошим дизайном и продолжительностью показали нарастание частоты СД с возрастом с преобладанием нарушений либидо, коррелирующих со снижением уровня Э. Однако изолированное влияние гипоэстрогении на либидо остается спорным, поскольку уровень Э коррелирует также с частотой диспареунии и трудностями любрикации, которые вторично могут приводить к СПВ [9, 10]. Тем не менее коррекция дефицита Э играет важную роль в терапии сниженного либидо в менопаузе и после хирургического выключения

функции яичников. Оптимальным методом является менопаузальная гормональная терапия (МГТ), улучшающая как общее состояние женщины, так и сексуальное функционирование. В соответствии с Международным глобальным консенсусом 2012 г. СД в пере- и постменопаузе являются показанием для назначения МГТ даже при отсутствии других симптомов [23]. Для поддержания и восстановления полового влечения используют в основном системную МГТ. Назначают преимущественно натуральные эстрогены (эстрадиола валерат, 17 β -эстрадиол) и приближенные к ним по эффектам конъюгированные эстрогены, предпочтение отдают трансдермальным формам, как наиболее безопасным. Важным может оказаться выбор гестагенного компонента МГТ. Использование гестагенов с антиандrogenным действием (дроспиренон, диеногест) в ситуации вероятного возрастного дефицита андрогенов требует осторожности, поскольку может снижать либидо.

Андрогензаместительная терапия в менопаузе не так распространена как эстрогензаместительная. Ее назначение до настоящего времени остается дискутабельным вопросом, что в значительной степени связано с нечеткостью критерии синдрома женского андрогенного дефицита и методологическими сложностями изучения влияния терапии тестостероном на половое влечение [24]. Данные же рандомизированных исследований подтверждают, что добавление Т к МГТ эстрогенами и гестагенами улучшает сексуальную функцию у женщин как после хирургической, так и после естественной менопаузы [25, 26]. Несмотря на это использование андрогензаместительной терапии пока признано целесообразным только у женщин после хирургической менопаузы. Исследования подтверждают, что у них в плазме крови всегда снижен Т, а также его прогормоны (ДЭА, A₄). Кроме того, женщины старшего возраста после овариэктомии имеют более низкий уровень Т, чем женщины контрольной группы того же возраста [9, 26]. Женщины после хирургической кастрации чаще говорят о снижении полового влечения, и в сравнении с женщинами на фоне естественной менопаузы у них всегда отмечается снижение активности лимбической системы при исследовании методом ЭЭГ в ответ на демонстрируемые визуальные эротические стимулы.

Для женщин с естественной менопаузой назначение препаратов Т – пока еще терапия *off-label*, несмотря на существование обширных метаанализов, посвященных данной проблеме. В 2021 г. Международным обществом изучения женского сексуального здоровья (ISSWSH) был принят клинический гайдлайн, посвященный использованию препаратов Т у женщин со сниженным половым влечением [27]. В нем подтверждается позитивное влияние сочетания препаратов Т и эстрогенной заместительной терапии на половое влечение менопаузальных женщин, определяется форма Т (только трансдермальная!) и доза препарата (ориентируются на поддержание физиологического пременопаузального уровня Т и на 1/10 одобренной ежедневной дозы для мужчин). Обсуждается использование Т у женщин старшего возраста при СПВ.

Полученные данные показывают отсутствие серьезных побочных эффектов при применении Т, но для того, чтобы его использование было окончательно одобрено недостаточно долговременных исследований. Гайдлайн подчеркивает, что назначение препаратов Т должно быть индивидуальным и, как терапия off-label, требует взятия информированного согласия и подробного объяснения пациенткам всех преимуществ и рисков.

Стоит заметить, что в России нет рекомендованных для назначения женщинам препаратов Т. Хорошой альтернативой им в менопаузе является синтетический стероид тиболон (Ливиал®, Ледибон®, Велледиен®), относящийся к группе тканеселективных регуляторов эстрогенной активности (STEAR). При попадании его в организм образуются три метаболита, активирующиеся непосредственно в органах и тканях. Два метаболита взаимодействуют с эстрогенными рецепторами, а один – с гестагенными и, что важно, с андрогенными рецепторами головного мозга. Тиболон хорошо зарекомендовал себя с точки зрения влияния на сексуальную функцию женщин как с хирургической, так и с естественной менопаузой [28, 29].

Гиперпролактинемия часто сопровождается снижением полового влечения, затруднением возбуждения, сухостью во влагалище, диспареунией. Определение уровня пролактина в сыворотке крови является стандартом обследования при СПВ у женщин. Рутинно при гиперпролактинемии используют дофаминергический препарат каберголин (Достинекс®), дозы подбирают в зависимости от уровня пролактина в сыворотке крови. Успешное лечение хронической гиперпролактинемии обычно восстанавливает нормальную сексуальную функцию [7, 8]. Терапевтические подходы могут различаться в зависимости от патогенетических механизмов гиперпролактинемии.

С высоким уровнем пролактина связывают частое снижение либидо в послеродовом периоде. Оно наблюдается более чем у половины женщин после 3 мес. послеродового периода. Помимо гиперпролактинемии это может быть обусловлено гипоэстрогенией, утомляемостью, последствиями родов и диспареунией вследствие сухости слизистых влагалища. До окончания грудного вскармливания препараты, подавляющие выработку пролактина, не используются. В этот период возможны только психотерапевтические мероприятия. С партнерами обсуждают влияние физиологического периода лактации на сексуальность, важность для женщины телесного контакта даже при сниженном влечении, необходимость выделения времени для интимных контактов, возможности любрикантов, возможности стимуляции возбуждения.

Гиперпролактинемия и синхронные СД нередко развиваются на фоне психофармакотерапии. Для их коррекции обычно не рекомендуют агонисты ДА, а, по возможности, меняют препарат или его используемые дозы.

При эндокринных нарушениях назначение гормональной терапии, направленной на половое влечение и возбуждение, может быть эффективным, хотя сексуальная мотивация и поведенческие реакции не полностью контролируются сексуальными стероидами. Ведущая роль психологических факторов и сознательных процессов

в формировании СПВ у женщин определяет важность психотерапевтических методов. Именно они в настоящее время занимают важнейшие позиции в лечении сниженного либидо у женщин, и их эффективность доказана практикой. Именно в этой плоскости в большей степени лежат доступные нам в настоящее время способы воздействия на «нейрохимию» полового влечения.

Наиболее эффективными психотерапевтическими методами при СПВ признаны сексуальное информирование, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и сексуальная терапия.

Важность **сексуального информирования** обусловлена тем, что представления женщин о сексуальности зачастую недостаточны, противоречивы и искажены. Завышенные ожидания и идеализированные представления нередко ведут к неадекватному восприятию реального сексуального взаимодействия, разочарованиям с последующим снижением интереса к сексуальным контактам. В связи с этим необходимы психотерапевтические беседы о специфике и особенностях женского полового влечения. Целями бесед являются: формирование адекватных (реалистичных) представлений о психофизиологии сексуальности, о нормативности и индивидуальности тех или иных ее проявлений, помочь в понимании связи сексуальной стимуляции в процессе сексуального взаимодействия и возникновения полового влечения, постановка реалистичных задач и формирование реалистичных ожиданий [30].

Широко распространена и имеет высокий уровень доказательности своей эффективности при сниженному половому влечении **когнитивно-поведенческая терапия** (КПТ), ведь когнитивные факторы являются значимыми предикторами полового влечения и субъективного возбуждения. Она состоит из работы с иррациональными установками и дисфункциональными убеждениями, препятствующими реализации сексуальности и ведущими к обесцениванию ощущений (когнитивное переструктурирование) [31, 32]. Сексуальное информирование гармонично вплетается в структуру КПТ. Широко используются техники третьей волны КПТ, основанной на майндфулнессе (mindfulness-based therapy) – безоценочном восприятии (МВТ) [33, 34]. Они тренируют безоценочное восприятие того, что происходит во внутреннем и внешнем мире, направление внимания на настоящий момент, сознательное противостояние тенденции ума критиковать, оценивать, и благодаря это обучают женщину распознавать и принимать свои телесные ощущения, эмоции и чувства.

Сексуальная терапия представляет собой непосредственную работу с телом, структурно-смоделированный эротический и сексуальный тренинг, получение опыта возбуждения с присоединяющимся половым влечением, поиск стимулов для возбуждения, формирование нового паттерна сексуальных контактов, ведущих к удовольствию. Этот метод традиционно используется при различных СД и имеет высокую эффективность.

Максимальную эффективность обеспечивает сочетание психообразования, КПТ, МВТ и сексуальной терапии как интегративной структурированной модели психотерапевтического воздействия. Она была подтверждена

целым рядом исследований, соответствующих строгим методологическим критериям (2 уровень доказательности). Было продемонстрировано стойкое и значительное возрастание удовлетворенности сексуальной жизнью, партнерскими отношениями, выросла самооценка, снизился уровень тревоги и депрессии [31, 33–35].

Сочетание психотерапии с медикаментозным воздействием при наличии биомедицинских факторов, снижающих либидо, также демонстрирует значительное повышение эффективности. Это понятно, ведь в большинстве таких случаев присутствуют и психогенные механизмы, влияющие на либидо. В частности, у женщин с СПВ в менопаузе помимо гормональных причин, снижающих либидо, важную роль играют место сексуальности в системе ценностей, оценка ее уместности в старшем возрасте, качество партнерских отношений и многое другое [9, 10, 36].

Сложности использования психотерапии при СПВ часто связаны с ее длительностью, большими финансовыми затратами и психологической неготовностью пациентов. Медикаментозная терапия более привычна, понятна и не предусматривает собственной ответственности за результат. Кроме того, гибкое использование новейших разработок фармации в структуре комплексной терапии позволяет сократить ее сроки, помогает в достижении комплайенса с пациентками, изначально ориентированными на фармакотерапию при невысокой собственной включенности в работу. А таких пациенток в последнее время становится все больше, в том числе и из-за агрессивной рекламы различных препаратов, якобы способных быстро и гарантированно решить любые сексуальные проблемы.

В целом ряде валидизированных, стандартизованных зарубежных работ была продемонстрирована и доказана эффективность комплексного подхода на основе биopsихосоциальной модели, объединяющей сексуальное консультирование, психотерапевтические мероприятия с медикаментозной терапией [35].

В настоящее время идут активные поиски возможностей медикаментозного воздействия на СПВ у женщин. Это направление является весьма привлекательным, в том числе и потому что пациенты позитивнее относятся к психотерапии в комплексе с медикаментозной терапией [35]. Исследуются механизмы влияния различных систем головного мозга, нейромедиаторов и трансмиттеров, гормонов на половое влечение. Основная задача – создать нейрохимическое состояние головного мозга, которое будет в большей степени способствовать возбуждающим процессам в структурах ЦНС, вовлеченных в сексуальное поведение и сексуальный ответ.

Исследования последних десятилетий представляют нам ряд перспективных лекарственных препаратов, позитивно влияющих на женское либидо. Как уже отмечалось выше, обсуждаются возможности использования Т при лечении СПВ у женщин пременопаузального возраста. Некоторые психотропные препараты используют для коррекции сопутствующих СПВ аффективных нарушений, при стрессовых состояниях (тофизопам, аминофенилмасляная кислота, тразодон).

В рекомендациях Международного общества сексуальной медицины (ISSM) обсуждается позитивное влияние на либидо бупропиона и буспирона. Однако они находят лишь специфическое применение у ограниченного контингента пациенток. Бупропион является ингибитором обратного захвата норэпинефрина-дофамина и антагонистом ацетилхолиновых рецепторов. Он может активировать систему сексуального возбуждения в головном мозгу, повышать половое влечение, возбудимость и сексуальный ответ у женщин с выраженной депрессией [37]. Однако его не используют у женщин со СПВ без депрессивных состояний и, кроме того, он не зарегистрирован в России.

В России зарегистрирован буспирон – психотропный препарат, снижающий активность серотониновых нейронов и повышающий активность дофаминовых нейронов. Он рекомендован для повышения полового влечения, снизившегося на фоне приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Исследования показывают его эффективность на 56–59% в восстановлении сексуальных функций пациентов обоего пола [38, 39].

Большое внимание и интерес вызывают поиск и перспектива использования препаратов центрального действия в терапии идиопатического сниженного полового влечения у женщин, таких, которые могли бы влиять на непосредственные механизмы либидо. В настоящее время большинство таких лекарственных препаратов не рассматриваются как специфическая терапия при СПВ, но некоторые назначают для повышения влечения *off-label*. Причем исследователи рекомендуют их использование у пациенток со СПВ тогда, когда нет гормональных нарушений и явных психосоциальных факторов, ведущих к этому снижению (т. е. при идиопатическом СПВ).

Первый препарат специфической терапии СПВ у женщин **флибансерин (Addyie)** был зарегистрирован несколько лет назад в США, и до сих пор его нет не только в России, но и в других странах. Он является агонистом серотониновых рецепторов 5HT1A и антагонистом рецепторов 5-HT2A. Напоминаем, что активная сексуальная реакция обеспечивается правильным балансом между ДА и НА системами (возбуждающая активность) и серотониновой системой (ингибирующая активность). Считается, что флибансерин способен модулировать эти нейромедиаторы в определенных зонах мозга и тем самым восстанавливать необходимый баланс. К сожалению, большинство комментариев по поводу эффективности флибансерина при СПВ у женщин в научных журналах не являются научными дискуссиями, экспертными клиническими мнениями и не содержат анализа и интерпретации клинических данных, а в большей степени содержат элементы сенсационности [40]. К недостаткам его стоит отнести высокую частоту побочных эффектов.

В РФ недавно прошел регистрацию и появился в продаже препарат **Дизайрикс (L-треонил-L-лизил-L-пролил-L-аргинил-L-пролина ацетат)**. Это пептид, состоящий из 5 аминокислот, действующий на сигнальные пути головного мозга, ответственные за регуляцию сексуального поведения, в основном на ГАМК-систему гипотала-

муса. Это единственный препарат в России с официальным показанием – лечение снижения сексуального влечения у женщин. Он прошел все стадии клинических испытаний, включая исследование 3-й фазы у женщин в ведущих российских лечебных учреждениях (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» МЗ РФ и др.). В ходе исследований Дизайрикс продемонстрировал достоверное превосходство над плацебо в увеличении числа удовлетворительных половых актов, увеличении числа оргазмов, показал достоверное уменьшение стресса и беспокойства, связанного с сексом [41].

Важным преимуществом препарата является то, что он практически не обладает системной биодоступностью. Препарат вводится интраназально и реализует свое действие, проникая в гипоталамические структуры через дендриты нейронов обонятельного нерва. В связи с этим он обладает минимальными побочными эффектами и хорошо переносится. Среди противопоказаний к его использованию можно отметить гиперчувствительность к действующему веществу, острые и хронические заболевания носоглотки и носовой полости, а также СПВ, обусловленное психическими расстройствами, сопутствующими соматическими заболеваниями.

Есть надежда, что препарат Дизайрикс даст возможность начать новую главу в лечении идиопатического снижения сексуального влечения у женщин, а также окажет существенную помощь в терапии целого ряда вариантов СПВ в составе комбинированной терапии (в комплексе с психотерапевтическими, секстерапевтическими мероприятиями).

Вышенназванные препараты уже получили разрешение на использование, однако существуют еще некоторые

лекарственные средства, которые находятся на заключительных стадиях аprobации и показывают хорошие результаты. Среди них **Bremelanotid** – синтетический пептид, агонист меланокортиковых рецепторов, а также различные комбинации тестостерона с ИФДЭ-5 и веществами, оказывающими влияние на нейромедиаторы.

Индивидуальный комплексный биопсихосоциальный подход к терапии СПВ у женщин, базирующийся на постановке многомерного сексологического диагноза, показывает высокую эффективность. Сочетание методов из различных направлений терапии при их использовании в надлежащее время демонстрирует значительное повышение эффективности. В качестве новых перспективных направлений следует рассматривать препараты центрального действия, создающие нейрохимическое состояние головного мозга, в большей степени способствующее возбуждающим процессам в структурах ЦНС, вовлеченных в сексуальное поведение и сексуальный ответ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индивидуальный биопсихосоциальный подход к терапии СПВ у женщин, базирующийся на постановке многомерного сексологического диагноза, показывает высокую эффективность. Сочетание методов из различных направлений терапии при их использовании в надлежащее время демонстрирует значительное повышение эффективности. В качестве новых перспективных направлений следует рассматривать препараты центрального действия, создающие нейрохимическое состояние головного мозга, в большей степени способствующее возбуждающим процессам в структурах ЦНС, вовлеченных в сексуальное поведение и сексуальный ответ.

Поступила / Received 08.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2022

Принята в печать / Accepted 02.09.2022



Список литературы / References

1. Bitzer J, Giraldi A, Pfaus J. Sexual Desire and Hypoactive Sexual Desire Disorders in Women. Introduction and Overview. Standard Operating Procedures (SOP Part I). *J Sex Med.* 2013;10(1):36–49. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02818.x>.
2. Giraldi A, Rellini A.H., Pfaus J. et al. Female Sexual Arousal Disorders. *J Sex Med.* 2013;10(1):58–73. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02820.x>.
3. Basson R. A Model of Women Sexual Arousal. *J Sex Marital Ther.* 2002;28(1):1–10. <https://doi.org/10.1080/009262302317250963>.
4. Basson R. Using a different model for female sexual response to address women's problematic low sexual desire. *J Sex Marital Ther.* 2001;27(5):395–403. <https://doi.org/10.1080/713846827>.
5. Pfaus J.G. Pathways of sexual desire. *J Sex Med.* 2009;6(6):1506–1539. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01309.x>.
6. Rubio-Aurioles E. What Role Does Culture Play in the Reported Prevalence of HSDD in Women? *J Sex Med.* 2022;19(8):1207–1209. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.03.608>.
7. Kadioglu P, Yalim A.S., Tiryakiodlu O, Gazioglu N., Oral G., Santli O. et al. Sexual dysfunction in women with hyperprolactinemia: a pilot study report. *J Urol.* 2005;174(5):1921–1925. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000176456.50491.51>.
8. Galdiero M, Pivonello R, Grasso L.F.S., Cozzolino A, Colao A. Growth hormone, prolactin, and sexuality. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(8):782–794. <https://doi.org/10.1007/BF03345805>.
9. Leiblum S.R., Koochaki P.E., Rodenberg C.A., Barton I.P., Rosen R.C. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality. (WISHES). *Menopause.* 2006;13(1):46–56. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000172596.76272.06>.
10. Avis N.E., Brockwell S., Randolph J.F., Shen S., Cain V.S., Ory M., Greendale G.A. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause. *Menopause.* 2009;16(3):442–452. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181948dd0>.
11. Frohlich P, Meston C. Sexual functioning and selfreported depressive symptoms among college women. *J Sex Res.* 2002;39(4):321–326. <https://doi.org/10.1080/00224490209552156>.
12. Sheppard C., Whiteley R. Psychosexual problems after gynaecological cancer. *J Br Menopause Soc.* 2006;12(1):24–27. <https://doi.org/10.1258/136218006775997216>.
13. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: Focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(3):201–209. <https://doi.org/10.1002/hup.924>.
14. Gregorian R.S., Golden K.A., Bahce A., Goodman C., Kwong W.J., Khan Z.M. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2002;36(10):1577–1589. <https://doi.org/10.1345/aph.1a195>.
15. Lorenz T.K. Antidepressant Use During Development May Impair Women's Sexual Desire in Adulthood. *J Sex Med.* 2020;17(3):470–476. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.12.012>.
16. Федорова А.И. Проблемы женского полового влечения и гормональная контрацепция. *Акушерство и гинекология.* 2014;(3):91–95. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Problemy-jenskogo-polovogo-vlecheniya-i-gormonalnaya-kontracepciya.html>.

- Fedorova A.I. Problemy zhenskogo polovogo vlecheniya i gormonalnaiya kontracepcija. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2014;(3):91–95. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Problemy-jenskogo-polovogo-vlecheniya-i-gormonalnaya-kontracepciya.html>.
17. Nobre P.J., Pinto-Gouveia J. Cognitions, Emotions, and Sexual Response: Analysis of the Relationship among Automatic Thoughts, Emotional Responses, and Sexual Arousal. *Arch Sex Behav*. 2008;37(4):652–661. <https://doi.org/10.1007/s10508-007-9258-0>.
 18. Galinsky A.M., Waite L.J. Sexual activity and psychological health as mediators of the relationship between physical health and marital quality. *J Gerontol. Series B*. 2014;69(3):482–492. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbt165>.
 19. Mark K.P., Vowels L.M., Leistner C.E. "Not Tonight, Honey": Reasons Couples Do Not Engage in Sex and Their Impact on Satisfaction and Desire. *J Sex Med*. 2020;17(3):431–441. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.12.011>.
 20. Rosen N.O., Corsini-Munt S., Dubé J.P., Boudreau C., Muise A. Partner Responses to Low Desire: Associations With Sexual, Relational, and Psychological Well-Being Among Couples Coping With Female Sexual Interest/Arousal Disorder. *J Sex Med*. 2020;17(11):2168–2180. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.08.015>.
 21. Abdo C. Evolution of the Concepts and Treatments of Female Sexual Dysfunctions. *J Sex Med*. 2017;14(5):227. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.04.191>.
 22. Bitzer J., Giraldi A., Pfäus J. A standardized diagnostic interview for Hypoactive Sexual Desire Disorder in women: standard operating procedure (SOP part 2). *J Sex Med*. 2013;10(1):50–57. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02817.x>.
 23. De Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A., Pierroz D.D., Rees M. Global Consensus Statement on Menopause Hormone Therapy. *Climacteric*. 2013;(16):203–204. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.771520>.
 24. Rowen T.S., Davis S.R., Parish S., Simon J., Vignozzi L. Methodological Challenges in Studying Testosterone Therapies for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Sex Med*. 2020;17(4):585–594. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.12.013>.
 25. Kingsberg S. Testosterone treatment for Hypoactive Sexual Desire Disorders. *J Sex Med*. 2007;4(3):227–234. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00449.x>.
 26. Parish S.J., Simon J.A., Davis S.R., Giraldi A., Goldstein I., Goldstein S.W. et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Sex Med*. 2021;18(5):849–867. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.10.009>.
 27. Davison S.L., Bell R., Donath R.B., Montalto J.G., Davis S.R. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3847–3853. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212>.
 28. Biglia N., Maffei S., Lello S., Nappi R.E. Tibolone in postmenopausal women: A review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(11):804–814. <http://doi.org/10.3109/09513590.2010.495437>.
 29. Huang K.E., Baber R. Asia Pacific Tibolone Consensus Group. (2010) Updated clinical recommendations for the use of tibolone in Asian women. *Climacteric*. 2010;13(4):317–327. <https://doi.org/10.3109/13697131003681458>.
 30. Kim N.N., Goldstein I., Larkin L., Kellogg-Spadt S., Simon J.A. Treatments for Hypoactive Sexual Desire Disorder (HS DD) and the Pursuit of Sexual Health for Women amidst Inglorious Rhetoric. *Sex Med Rev*. 2018;6(3):339–342. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.06.001>.
 31. Trudel G., Marchand A., Ravart M., Aubin S., Turgeon L., Fortier P. The effect of a cognitive behavioral group treatment program of hypoactive sexual desire in women. *Sex and Relationship Ther*. 2001;16(2):145–164. <http://doi.org/10.1080/14681990120040078>.
 32. Nobre P. New Treatment Approaches For Sexual dysfunctions: How To Increase Sexual Thoughts and Positive Emotions. *J Sex Med*. 2017;14(5):212–213. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.04.074>.
 33. Brotto L.A., Basson R., Luria M. A mindfulness-based group psychoeducation intervention targeting sexual arousal disorder in women. *J Sex Med*. 2008;5(7):1645–1659. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00850.x>.
 34. Jaderek I., Lew-Starowicz M. A Systematic Review on Mindfulness Meditation-Based Interventions for Sexual Dysfunctions. *J Sex Med*. 2019;16(10):1581–1596. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.07.019>.
 35. Althof S.E. Sexual therapy in the age of pharmacotherapy. *Annu Rev Sex Res*. 2006;17(1):116–131. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10532528.2006.10559839>.
 36. Waite L.J., Iveniuk E.O., Laumann E.O., McClintock M.K. Sexuality in Older Couples Individual and Dyadic Characteristics. *Arch Sex Behav*. 2017;46(2):605–618. <https://doi.org/10.1007/s10508-015-0651-9>.
 37. Santos M.B. The Role of Buropipron in the Treatment of Female Sexual Dysfunctions: Literature Review. *J Sex Med*. 2017;14(12):386–387. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.10.060>.
 38. Landen M., Eriksson E., Agren H., Fahlen T. Effect of Buspirone on Sexual Dysfunction in Depressed Patients Treated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(3):268–271. <https://doi.org/10.1097/00004714-199906000-00012>.
 39. Dimitriou E.C., Dimitriou C.E. Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;8(6):465–459. <https://doi.org/10.1097/00004714-199812000-00009>.
 40. Anderson R., Moffatt C.E. Ignorance is not bliss: If we don't understand hypoactive sexual desire disorder, how can flibanserin treat it? *J Sex Med*. 2018;15(3):273–283. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.01.001>.
 41. Сухих Г.Т., Смулевич А.Б., Стеньяева Н.Н., Неменов Д.Г., Прилепская В.Н., Хритецкий Д.Ф. и др. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования лекарственного препарата оренетид для лечения пациенток со снижением или утратой сексуального влечения. *Акушерство и гинекология*. 2022;(8):95–106. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.95-106>.
 42. Sukhiikh G.T., Smulevich A.B., Stenyeva N.N., Nemenov D.G., Prilepskaya V.N., Khritenin D.F. et al. Orenetide for the treatment of hypoactive sexual desire disorder: results of a randomized placebo-controlled trial. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(8):95–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.95-106>.

Информация об авторе:

Федорова Анна Игоревна, д.м.н., доцент, профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; feanna@inbox.ru

Information about the author:

Anna I. Fedorova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychotherapy, Medical Psychology and Sexology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; feanna@inbox.ru

Менеджмент крови у пациенток с миомой матки и анемией в периоперационном периоде

Т.А. Федорова[✉], t_fyodorova@oparina4.ru, О.М. Борзыкина, Е.В. Стрельникова, К.Г. Хамидулина, О.В. Рогачевский,

А.В. Козаченко, Т.Ю. Иванец

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

Резюме

Введение. В структуре гинекологических заболеваний миома матки занимает одно из ведущих мест и сопровождается аномальными маточными кровотечениями, анемией, гемодинамическими и гемостазиологическими нарушениями.

Цель – оптимизировать ведение периоперационного периода у пациенток с диагнозом «миома матки» и железодефицитной анемией (ЖДА) с применением методов менеджмента крови пациента.

Материалы и методы. Группу исследования составили 94 пациентки с миомой матки и ЖДА, находившиеся на обследовании и лечении в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Первую, проспективную группу составили 74 пациентки, которые получали в периоперационном периоде лечение ЖДА внутривенным введением карбоксимальтозата железа, и при оперативном лечении в объеме лапароскопии/лапаротомии и миомэктомии им проводилась интраоперационная реинфузия аутогемоцитов (ИРАЭ) на аппарате Cell Saver 5+. Сравнительную (ретроспективную) группу составили 20 женщин с миомой матки и ЖДА, которые не получали терапию внутривенными препаратами железа в периоперационном периоде, и им не проводилась ИРАЭ. При оперативном вмешательстве в объеме лапароскопии/лапаротомии и миомэктомии или в послеоперационном периоде они получили трансфузию донорских эритроцитов содержащих компонентов крови по показаниям.

Результаты. Всем пациенткам проведено хирургическое лечение в объеме лапароскопии/лапаротомии и миомэктомии. При операции 74 пациенткам основной группы проведена ИРАЭ в среднем объеме $467,4 \pm 327,8$ мл. Переливание донорских компонентов крови в основной группе не потребовалось ни одной пациентке. В послеоперационном периоде у пациенток основной группы продолжалась терапия анемии внутривенным введением карбоксимальтозата железа, и гемотрансфузии не потребовались ни одной женщине. Во второй группе 2 (10%) пациенткам была перелита донорская эритровзвесь в среднем объеме $358,2 \pm 85,8$ мл. Инфекционно-воспалительные осложнения (повышение температуры, воспаление послеоперационного шва, параметрит) возникли у 6,8% женщин основной группы и у 15% группы сравнения.

Выводы. Внедрение в клиническую практику современных методик менеджмента крови у пациенток с миомой матки и ЖДА (введение внутривенных высокодозных препаратов железа в периоперационном периоде, использование аппаратов Cell Saver для ИРАЭ) способствует сокращению времени терапии, минимизации трансфузий донорских эритроцитов, снижению частоты гнойно-воспалительных осложнений.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, железодефицитная анемия, карбоксимальтозат железа, интраоперационная реинфузия аутогемоцитов, эффективность, безопасность

Благодарности. Исследование проведено при спонсорской поддержке Национальной ассоциации специалистов менеджмента крови пациентов (Россия).

Для цитирования: Федорова Т.А., Борзыкина О.М., Стрельникова Е.В., Хамидулина К.Г., Рогачевский О.В., Козаченко А.В., Иванец Т.Ю. Менеджмент крови у пациенток с миомой матки и анемией в периоперационном периоде. *Медицинский совет*. 2022;16(16):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-19-27>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Blood management in patients with uterine myoma and anemia in the perioperative period

Tatiana A. Fedorova[✉], t_fyodorova@oparina4.ru, Olga M. Borzykina, Elena V. Strelnikova, Ksenia G. Khamidulina, Oleg V. Rogachevskiy, Andrey V. Kozachenko, Tatiana Yu. Ivanets

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

Abstract

Introduction. In the structure of gynecological diseases, uterine myoma occupies one of the leading places and is accompanied by abnormal uterine bleeding, anemia, hemodynamic and hemostasiological disorders.

Purpose. To optimize the management of the perioperative period in patients with uterine myoma and iron deficiency anemia (IDA) using methods of patient blood management (PBM).

Materials and methods. The study group consisted of 94 patients with uterine myoma and IDA, who were examined and treated at the Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Of these, 74 patients made up

the first, prospective group, who received IDA treatment with intravenous administration of ferric carboxymaltose during the perioperative period and during surgical treatment (laparoscopy/laparotomy and myomectomy), they underwent intraoperative autologous blood transfusion (IABT) using the cell salvage with Cell Saver 5+ apparatus. 20 women with myoma uterine and IDA constituted a comparison group (retrospective) who did not receive intravenous iron therapy in the perioperative period and did not undergo IABT. During surgical intervention (laparoscopy/laparotomy and myomectomy) or in the postoperative period, they received transfusion of donor erythrocyte-containing blood components according to indications.

Results. All patients underwent surgical treatment in the amount of laparoscopy/laparotomy and myomectomy. During the operation, 74 patients of the main group underwent IABT in an average volume of 467.4 ± 327.8 mL. In the postoperative period, the patients of the main group continued to receive anemia therapy with intravenous administration of ferric carboxymaltose. And blood transfusions were not required in any patient of the main group. In patients of the second group, two (10%) patients received donor erythrocyte suspension in an average volume of 358.2 ± 85.8 mL. Infectious and inflammatory complications: fever, inflammation of the postoperative suture, parametritis occurred in 6.8% of women in the main group; in the comparison group – in 15% of patients.

Conclusions. Introduction into clinical practice of modern methods of blood management in patients with uterine myoma and IDA: the infusion of intravenous high-dose ferric preparations in the perioperative period, the use of Cell Saver devices for intraoperative autologous blood transfusion, helps to reduce the time of therapy, minimize transfusions of donor erythrocytes, reducing the frequency of infectious and inflammatory complications.

Keywords: abnormal uterine bleeding, iron deficiency anemia, ferric carboxymaltose, cell salvage technology, intraoperative reinfusion of autoerythrocytes, efficacy, safety

Acknowledgments. The study was sponsored by the National Association of Patient Blood Management Specialists (Russia).

For citation: Fedorova T.A., Borzykina O.M., Strelnikova E.V., Khamidulina K.G., Rogachevskiy O.V., Kozachenko A.V., Ivanets T.Yu. Blood management in patients with uterine myoma and anemia in the perioperative period. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(16):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-19-27>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в структуре гинекологических заболеваний миома матки занимает одно из ведущих мест и является основной патологией, которая чаще всего требует оперативного вмешательства [1]. В большом количестве исследований показано, что миома матки сопровождается аномальными маточными кровотечениями, анемией, гемодинамическими и гемостазиологическими нарушениями, приводит к нарушению репродуктивной и сексуальной функции, психоэмоционального статуса, снижению качества жизни [2]. В настоящее время анемия в периоперационном периоде у больных миомой матки, направленных на плановую гинекологическую операцию, рассматривается как фактор риска осложнений, ассоциируясь с повышением послеоперационной заболеваемости, увеличением длительности пребывания в стационаре, ухудшением исходов лечения пациентов [3]. Очевидно, что пациентки с миомой матки и анемией требуют большого внимания в плане подготовки к оперативному вмешательству с учетом всех указанных факторов с целью оптимизации исходов оперативного лечения.

В последнее десятилетие в клиническую практику внедряются принципы и методы менеджмента крови пациента (МКП, Patient blood management). Это научно обоснованный комплекс мер по оптимизации медицинских и хирургических результатов лечения путем клинического менеджмента и сохранения собственной крови пациента. МКП представляет собой лучшую медицинскую модель и научно обоснованную клиническую практику в хирургии и трансфузиологии, направленную на поддержание концентрации гемоглобина, оптимизацию гемоста-

за и минимизацию кровопотери [4]. Следует подчеркнуть, что концепция МКП выходит за рамки подготовки и проведения только хирургических вмешательств. Она применима ко всем пациентам с анемией, нарушениями гемопоэза и гемостаза, включая терапевтических, акушерских, гинекологических, гематологических, онкологических пациентов. МКП является мультидисциплинарным подходом к терапии пациентов на всех этапах наблюдения [5].

Цель исследования – оптимизация ведения периоперационного периода пациенток с диагнозом «миома матки» и железодефицитной анемией (ЖДА) с применением методов МКП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили 94 пациентки с миомой матки и ЖДА, находившиеся на обследовании и лечении в отделениях гинекологического профиля Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова (НМИЦ АГП имени В.И.Кулакова). Из них 74 пациентки с миомой матки и анемией составили первую, проспективную группу оперированных в период с 2016 по 2021 г. Пациентки проспективной группы получали в периоперационном периоде лечение ЖДА внутривенными препаратами железа в центре «Анемия – СТОП», и при оперативном лечении в объеме лапароскопии/лапаротомии и миомэктомии им проводилась интраоперационная реинфузия аутозеритроцитов (ИРАЭ) на аппарате Cell Saver 5+.

Сравнительную (вторую ретроспективную) группу составили 20 женщин с миомой матки и ЖДА, которые

не получали терапию внутривенными препаратами железа в периоперационном периоде. При оперативном вмешательстве в объеме лапароскопии/лапаротомии и миомэктомии или в послеоперационном периоде они получили трансфузию донорских эритроцитсодержащих компонентов по показаниям. Данные получены при анализе историй заболевания пациенток, оперированных в период с 2014 по 2016 г. в НМИЦ АГП имени В.И.Кулакова.

Критериями включения в исследование были:

- возраст 25–45 лет;
- наличие миомы матки, подтвержденной при ультразвуковом и МРТ-исследовании (магнитно-резонансная томография);
- планируемое оперативное лечение в объеме миомэктомии;
- концентрация гемоглобина ниже 100 г/л, сывороточного ферритина – менее 30 мкг/л, сывороточного железа – менее 12,5 мкмоль/л.

В исследование **не включались** пациентки с заболеваниями крови.

Все пациентки были обследованы в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 №572н и от 20 октября 2020 г. №1130н¹. При обследовании использовались клинические, лабораторные и статистические методы. Клинический анализ периферической крови проводился методом проточной цитометрии на гематологическом автоматическом анализаторе Sysmex 2000i (Sysmex, США). Из биохимических показателей определяли уровень сывороточного ферритина и сывороточного железа в сыворотке крови фотометрическими и турбидиметрическими методами на автоматических анализаторах Hitachi 917 (Hitachi, Япония), BA-400 (Biosystems, Испания) с использованием реагентов производства Biosystems (Испания).

Математическая обработка и анализ полученных результатов проведены методом вариационной статистики. Для количественных показателей определяли среднее значение (M), ошибку среднего (m), среднеквадратическое отклонение (δ), медиану (Me) и интерквартильный размах (25–75%). Достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента или U-критерию Манна – Уитни (для показателей, не удовлетворяющих закону нормального распределения). Изменение количественных показателей в динамике оценивалось с помощью парного критерия Стьюдента или непараметрического критерия Уилкоксона. Сравнение частот осуществлялось с помощью критерия χ^2 . Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения объема кровопотери при оперативном вмешатель-

стве использовали гравиметрический метод – взвешивание операционного материала и вычисление объема кровопотери по формуле Либова:

$$\text{Объем кровопотери} = B/2 \times 30\%,$$

где B – вес салфеток, 30% – величина ошибки.

При оперативном вмешательстве 74 пациенткам проведена ИРАЭ на аппарате Cell Saver 5+ (Haemonetics, США). При проведении ИРАЭ величину кровопотери оценивали на основании показаний аппаратов.

Лечение ЖДА в центре «Анемия – СТОП» проводилось внутривенным препаратом карбоксимальтозата железа. Показанием для назначения парентерального железа было наличие ЖДА: снижение гемоглобина менее 100 г/л, сниженные показатели сывороточного железа и ферритина, неэффективность или плохая переносимость пероральных препаратов железа, недостаточное время до оперативного вмешательства (менее 4 нед.) в связи с ожидаемой обильной менструацией, переходящей в аномальное маточное кровотечение. Доза препарата рассчитывалась индивидуально в зависимости от уровня дефицита железа по рекомендуемым формулам. В послеоперационном периоде у пациенток оценивались частота и объемы переливания донорских компонентов крови, частота инфекционно-воспалительных и других осложнений, число койко-дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных результатов показал, что возраст пациенток обеих групп находился в пределах 25–45 лет и в среднем составил $40,4 \pm 5,9$ года в основной группе и $42,2 \pm 6,8$ года в сравнительной соответственно. Длительность заболевания миомой матки колебалась от 3 до 14 лет и в среднем составила в основной группе $5,9 \pm 4,8$ года, в сравнительной – $4,8 \pm 3,8$ года ($p > 0,05$).

Основными жалобами, предъявляемыми всеми пациентками, были обильные и длительные менструации – у 69/94 (73,4%), болезненные менструации – у 49/94 (52,1%), увеличение объема живота – у 21/94 (22,3%), слабость и недомогание, быстрая утомляемость – у 54/94 (57,4%), бесплодие или невынашивание беременности – у 45/94 (47,8%) пациенток, боль внизу живота – у 56/94 (59,6%), у 45/94 (47,9%) пациенток наблюдалась нарушения функции кишечника и мочеиспускания.

Анализ структуры экстрагенитальной патологии, сопутствующей миоме матки, выявил заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический холецистит, колит, дискинезию желчных путей, язву двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит у 56/94 (59,6%) пациенток; гипертоническую болезнь – у 26/94 (27,7%), варикозное расширение вен нижних конечностей – у 19/94 (20,2%); хронический бронхит и бронхиальную астму – у 9/94 (9,5%) пациенток. Хронические заболевания почек и мочевыводящих путей выявлены у 23/94 (24,5%) пациенток. Среди перенесенных гинекологических операций с наибольшей частотой отмечены операции на шейке матки – лазеро- или диатермокоагуляция у 18/94 (19,1%), кесарево сечение в анамнезе было у 18/94 женщин (19,1%).

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9154-prikaz-ministerstva-zdravoozraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-1-noyabrya-2012-g-572n-ob-utverzhdenii-poryadka-okaizaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profilu-akushерство-i-ginekologiya-za-isklyucheniem-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktyvnih-tehnologiyu>; Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037>.

Показаниями к оперативному лечению в объеме лапароскопии/лапаротомии и миомэктомии у пациенток обеих групп были миома матки и аномальные маточные кровотечения с анемизацией, быстрый рост миоматозного узла (узлов), большие размеры миоматозных узлов с нарушением функции мочевого пузыря и кишечника и нереализованная репродуктивная функция.

В предоперационном периоде 74 пациентки первой группы получили терапию в центре «Анемия – СТОП» по поводу ЖДА. При консультировании в центре «Анемия – СТОП» выявлены жалобы, характерные для анемического синдрома. Все 74/74 (100%) пациентки жаловались на быструю утомляемость, слабость, сонливость, головокружение, снижение работоспособности, памяти, сердцебиения, одышку при физической нагрузке, сухость кожи, волос, ломкость ногтей.

При анализе показателей периферической крови у пациенток с миомой матки и ЖДА выявлено, что концентрация гемоглобина колебалась от 62 до 100 г/л и в среднем составила $79,3 \pm 12,8$ г/л. Количество эритроцитов в периферической крови было от $2,32 \pm 0,32$ до $3,6 \pm 0,26 \times 10^{12}$ /л, показатель гематокрита колебался от $0,21 \pm 0,03$ до $0,33 \pm 0,04$, также были снижены показатели MCV (средний объем эритроцитов) и MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците), что указывало на микроцитоз и гипохромию эритроцитов, подтверждающие железодефицит. Концентрация железа в сыворотке крови у женщин с ЖДА и миомой матки до лечения была снижена и в среднем составила $3,05 \pm 1,98$ мкмоль/л, уровень сывороточного ферритина в периферической крови также был низким, колебался от 21,5 до 2,9 мкг/л и в среднем составил $13,5 \pm 10,2$ мкг/л.

Всем пациенткам начата терапия внутривенным введением карбоксимальтозата железа один раз в неделю, доза препарата составляла от 1500 до 2000 мг в зависимости от дефицита сывороточного железа и в среднем во всей группе составила $1200 \pm 324,45$ мг. Гематологические и феррокинетические показатели у пациенток обеих групп с ЖДА и миомой матки представлены в табл. 1.

Таблица 1. Гематологические и феррокинетические показатели периферической крови у больных миомой матки и железодефицитной анемией ($M \pm m$)

Table 1. Peripheral hematological and ferrokinetic parameters in patients with uterine myoma and iron deficiency anemia ($M \pm m$)

Показатели	Проспективная группа (n = 74)			Сравнительная группа перед операцией (n = 20)
	До лечения (n = 74)	Вторая неделя терапии (n = 74)	Четвертая неделя терапии (n = 74)	
Гемоглобин, г/л	$79,3 \pm 12,8$	$98,2 \pm 12,2$	$106,5 \pm 18,5^*$	$100,3 \pm 17,7$
Гематокрит	$0,32 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,05^*$	$0,34 \pm 0,08$
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	$3,41 \pm 0,24$	$3,86 \pm 0,37$	$3,95 \pm 0,52^*$	$3,91 \pm 0,8$
Сывороточное железо, мкмоль/л	$3,05 \pm 1,98$	$10,5 \pm 4,2$	$16,7 \pm 6,04^*$	$10,5 \pm 5,2$
Ферритин, мкг/л	$13,5 \pm 10,2$	$286,4 \pm 254,1$	$346,3 \pm 159,9^*$	$15,7 \pm 5,25$

* p < 0,05 – статистически значимые различия, по сравнению с показателями до лечения.

При контрольном исследовании показателей периферической крови через 4 нед. лечения у женщин с ЖДА и миомой матки проспективной группы выявлено достоверное повышение ($p < 0,05$) показателей концентрации гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов. Концентрация гемоглобина крови у обследованных пациенток на 4-й неделе терапии повысилась до $106,5 \pm 18,5$ г/л. Уровень сывороточного железа в динамике лечения в первой группе возрос с $3,05 \pm 1,98$ до $16,7 \pm 6,04$ мкмоль/л. Содержание сывороточного ферритина увеличилось с $13,5 \pm 10,2$ до $346,3 \pm 159,9$ мкг/л ($p < 0,05$). На фоне проводимой терапии все пациентки отмечали значительное улучшение общего состояния. Нежелательных побочных реакций при внутривенном введении препарата карбоксимальтозата железа у 74 пациенток не отмечено. В связи с тяжелой анемией (гемоглобин 49 и 53 г/л) 2/74 (2,7%) пациенткам была переливана донорская эритроцитная взвесь в объеме 570 и 310 мл соответственно до начала терапии внутривенным препаратом карбоксимальтозата железа. Через 4 нед. терапии 74 пациентки были направлены на хирургическое лечение в объеме миомэктомии.

При анализе историй заболевания 20 пациенток сравнительной группы с миомой матки и ЖДА выявлено, что перед оперативным лечением концентрация гемоглобина крови у них в среднем составила $100,3 \pm 17,7$ г/л, гематокрит был $0,34 \pm 0,08$, количество эритроцитов – $3,91 \pm 0,8 \times 10^{12}$ /л, уровень сывороточного ферритина – $15,7 \pm 5,25$ мкг/л, содержание сывороточного железа – $10,5 \pm 5,2$ мкмоль/л. До госпитализации все пациентки неоднократно получали терапию пероральными препаратами железа по месту наблюдения и лечения, препараты внутривенного железа не применялись.

Всем пациенткам проведено хирургическое лечение в объеме лапароскопии/лапаротомии и миомэктомии. Во время операции 74 пациенткам основной группы проведена ИРАЭ на аппарате Cell Saver 5+ (Haemonetics, США). Объем кровопотери в основной группе, определенный по показателям аппарата Cell Saver 5+, колебался от 350 до 2500 мл и в среднем составил $891,6 \pm 545,7$ мл. Объем реинфузированных аутоэрритроцитов в основной

● **Таблица 2.** Показатели гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов периферической крови у пациенток с миомой матки и железодефицитной анемией в дооперационном и послеоперационном периоде
 ● **Table 2.** Peripheral hemoglobin, hematocrit and red blood cells levels in patients with uterine myoma and iron deficiency anemia in the preoperative and postoperative period

Показатель	Период	Проспективная группа (n = 74)	Сравнительная группа (n = 20)
Гемоглобин, г/л	До операции	106,5 ± 18,5**	100,3 ± 17,7
	На 2-е сутки	102,1 ± 21,2**	87,6 ± 11,1*
	На 5–6-е сутки	105,8 ± 16,9**	88,9 ± 14,3*
	На 10–11-е сутки	109,6 ± 13,9**	90,9 ± 17,1*
Гематокрит, л/л	До операции	0,34 ± 0,11	0,33 ± 0,099
	На 2-е сутки	0,32 ± 0,09*	0,31 ± 0,08*
	На 5–6-е сутки	0,34 ± 0,14	0,32 ± 0,15*
	На 10–11-е сутки	0,35 ± 0,09	0,33 ± 0,03
Эритроциты, × 10 ¹² /л	До операции	3,88 ± 0,9	3,90 ± 0,7
	На 2-е сутки	3,76 ± 0,7**	3,10 ± 0,7*
	На 5–6-е сутки	3,88 ± 0,9**	3,44 ± 0,8*
	На 10–11-е сутки	3,89 ± 0,8**	3,70 ± 0,6*

* p < 0,05 – статистически значимые различия, по сравнению с показателями до операции.

** p < 0,05 – статистически значимые различия, по сравнению с соответствующей группой сравнения.

группе колебался от 225 до 1500 мл, в среднем составил 467,4 ± 327,8 мл с гематокритом в среднем 58,1 ± 6,7%. Переливание донорских компонентов крови в основной группе не потребовалось ни одной пациентке.

В группе сравнения объем интраоперационной кровопотери, определенный гравиметрическим методом, составил в среднем 912,5 ± 623,7 мл. Донорская эритроцитная взвесь была перелита 9/20 (45%) пациенткам в среднем объеме 511,10 ± 199,3 мл. Длительность оперативного вмешательства в группах колебалась от 80 до 205 мин и в среднем составила 141,2 ± 29,2 мин. При этом в основной группе длительность операции составила в среднем 133,2 ± 23,4 мин. В группе сравнения длительность операции составила 152,1 ± 32,6 мин; $p > 0,05$.

При сравнении динамики концентрации гемоглобина, гематокрита и эритроцитов периферической крови, представленной в табл. 2, у пациенток обеих групп выявлено, что на 2-е сутки после операции имеется достоверное снижение концентрации гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов у женщин основной и ретроспективной группы, но в основной группе концентрация гемоглобина и содержание эритроцитов достоверно выше по сравнению со второй группой женщин ($p < 0,05$). Показатели концентрации гемоглобина и количества эритроцитов периферической крови на 5–6-е и 10-е сутки после операции у пациенток основной группы были значимо выше концентрации гемоглобина и эритроцитов периферической крови у пациенток второй группы, и они фактически достигли показателей до оперативного вмешательства. Напротив, у пациенток сравнительной группы на 5–6-е сутки послеоперационного периода концентрация гемоглоби-

на и количество эритроцитов существенно не изменились, по сравнению с показателями, полученными на 2-е сутки после операции. На 10-е сутки послеоперационного периода у женщин сравнительной группы концентрация гемоглобина, количество эритроцитов периферической крови оставались сниженными и не достигали дооперационных показателей.

Анализ течения послеоперационного периода у пациенток исследуемых групп показал, что наиболее частым осложнением этого периода была анемия. В основной группе анемия средней степени была у 35/74 (47,2%) пациенток, легкой степени – у 39/74 (52,7%). В послеоперационном периоде гемотрансфузии не потребовались ни одной пациентке. Продолжалась терапия анемии внутривенным введением карбоксимальтозата железа, при необходимости дозировка и схемы терапии корректировались. Во второй группе у 2/20 (10%) пациенток была анемия тяжелой степени, им была перелита донорская эритровзвесь в среднем объеме 358,2 ± 85,8 мл. У 14/20 (70%) женщин была анемия средней степени тяжести и у 4/20 (20%) – легкой степени. Всем пациенткам с анемией проводилась терапия с применением внутривенных препаратов железа.

Инфекционно-воспалительные осложнения в виде повышения температуры, воспаления послеоперационного шва, параметрита возникли у 5/74 (6,8%) женщин основной группы. В группе сравнения у 3/20 (15%) пациенток отмечены аллергические реакции и длительный субфебрилитет; нагноение и частичное расхождение кожных швов были у 2/20 (10%); параметрит – у 1/20 (5%) женщины. Длительность лечения в основной группе исследования составила в среднем 8,6 ± 3,2, в группе сравнения – 11,5 ± 2,8 койко-дня; $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что распространенность миомы матки варьирует от 25 до 50% всех гинекологических заболеваний, и в 50–70% случаев она является показанием для оперативных вмешательств. Кроме этого, миома матки занимает 13-е место среди наиболее распространенных причин анемии во всем мире в связи с гиперполименореей, аномальными маточными кровотечениями, что приводит к ухудшению общего самочувствия, снижению работоспособности, нарушению функции желудочно-кишечного тракта и снижению качества жизни пациенток [6, 7]. Анемию у гинекологических пациенток следует рассматривать как важный компонент периоперационного периода, начинающегося с момента принятия решения об операции и заканчивающегося полным послеоперационным восстановлением.

В течение последнего десятилетия в клиническую практику активно внедряется концепция МКП, объединяющая врачей многих специальностей² [8]. Комплексные программы МКП, предлагая эффективные подходы для минимизации периоперационной кровопотери и оптимизированный уход за пациентами, были разработаны и реализованы в некоторых странах³. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) принята «Программа мероприятий, направленных на обеспечение доступности безопасных, эффективных и качественных продуктов крови в 2020–2023 гг.», одна из стратегических целей которой – эффективное внедрение МКП, направленное на оптимизацию клинической практики трансфузий. Для ее достижения ВОЗ призывает все страны развивать и внедрять национальные рекомендации и стандарты лечения, основываясь на МКП как на основополагающем элементе высококачественной клинической практики, который ориентирован на пациента с целью повышения безопасности терапии и оптимального использования ресурсов [9].

Своевременная коррекция анемии в предоперационном и послеоперационном периоде с использованием современных высокодозных препаратов железа, методики аутотрансфузий во время операций играет значимую роль в улучшении исходов терапии и качества жизни пациенток с миомой матки, которые предъявляют многочисленные жалобы, свидетельствующие о наличии выраженной гипоксии [10, 11]. Анализ международных и отечественных источников литературы показал, что подавляющее большинство авторов подчеркивают важную роль заместительной терапии препаратами железа в лечении анемии у хирургических пациентов и сходятся во мнении, что необходимо рассмотреть возможность их внутривенного назначения, если пероральные препараты железа противопоказаны, не переносятся или неэффективны, а также в случаях, когда необходимо быстрое восполнение запасов железа (менее 4 нед. до хирургического вмешательства, которое нельзя отложить) [12, 13]. Внедрение принципов МКП снижает потребность в пере-

ливании компонентов аллогенной крови и уменьшает расходы на здравоохранение, обеспечивая при этом доступность компонентов крови для пациентов, которым они необходимы [14]. Следует сказать, что МКП охватывает все аспекты обследования и лечения пациента, связанные с процессом принятия решения о гемотрансфузии, включая применение надлежащих показаний, а также минимизацию кровопотери, в том числе медикаментозными методами. За последнее десятилетие было опубликовано несколько руководств по МКП в периоперационном периоде. Тем не менее в отношении анемии и дефицита железа у взрослых пациентов с хирургическими вмешательствами существует ряд заблуждений, основанных на ошибочном понимании распространенности, последствий, диагностики и лечения данной патологии. На протяжении всей хирургической практики повышенное внимание уделялось скорости и технике операции, и многие клиники, проводящие предоперационную подготовку, сфокусированы на возможности госпитализации в день операции, что может привести к упущению потенциальных возможностей для оптимизации состояния пациентов и улучшения их подготовки к операции.

В своем исследовании B. Froessler et al. [15] оценили экономические последствия периоперационного введения карбоксимальтозата железа, по сравнению с обычной терапией, у пациентов с ЖДА хирургического профиля в одной из больниц Германии с использованием аналитического моделирования решений. Авторами показано, что средние затраты на один случай лечения хирургического пациента с анемией с использованием внутривенного препарата железа, по сравнению с обычным лечением, составили 2461 и 3246 евро соответственно. Потенциальная экономия, достигаемая за счет предоперационного внутривенного введения препаратов железа на одного пациента, составляет 786 евро на человека. Периоперационное введение карбоксимальтозата железа приводит к экономии средств для больниц на основе снижения количества переливаний крови и продолжительности пребывания в стационаре после плановой абдоминальной хирургии.

В нашем исследовании 74 больным миомой матки и ЖДА, планирующим оперативное вмешательство, проведена терапия внутривенным введением карбоксимальтозата железа в условиях центра «Анемия – СТОП». В результате терапии перед оперативным вмешательством достигнут достаточно высокий уровень сывороточного железа, ферритина и концентрации гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов. Потребовалось меньшее время для терапии по сравнению с пациентками ретроспективной группы, которые длительно и неоднократно получали терапию пероральными препаратами железа, и у них перед оперативным вмешательством концентрация гемоглобина и феррокинетические показатели крови оставались достоверно ниже по сравнению с основной группой пациенток. Только 2/74 пациенткам (2,7%) до начала терапии внутривенным препаратом железа в связи с тяжелой анемией были перелиты две дозы донорских эритроцитов. В основной группе больных

² Blood Matters Program, Department of Health, Victoria, Australia. Available at: <http://www.health.vic.gov.au/bloodmatters/tools/management.html>.

³ World Health Organization. The urgent need to implement patient blood management: policy brief. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346655>.

миомой матки и ЖДА не отмечено ни одной побочной или аллергической реакции. Внутривенное введение карбоксимальтозата железа является наиболее безопасным и эффективным подходом к лечению резистентной ЖДА и скорейшему восполнению железодефицита, о чем свидетельствуют данные, полученные другими исследователями [16, 17].

Кроме того, при оперативном лечении пациенток первой группы использовалась методика аутотрансфузии крови на аппарате Cell Saver 5+. Исследованию эффективности и безопасности аутогемотрансфузий в гинекологической и акушерской практике посвящено достаточно большое количество исследований [18, 19]. Аутотрансфузии при оперативном лечении позволяют минимизировать переливание донорских эритроцитсодержащих компонентов при кровотечении любого объема, избежать возможных постгемотрансфузионных осложнений, уменьшить частоту гнойно-воспалительных осложнений и длительность пребывания в стационаре.

В проспективной группе пациенток, которым проводилась терапия ЖДА внутривенным препаратом железа в периоперационном периоде и применялась методика ИРАЭ во время операции, в послеоперационном периоде не потребовалось переливание донорских эритроцитсодержащих компонентов крови ни одной пациентке. Во время оперативного лечения 9/20 (45%) пациенткам сравнительной группы перелиты донорские эритроциты и 2/20 (10%) произведена гемотрансфузия в послеоперационном периоде в связи с тяжелой анемией. В проспективной группе пациенток с применением кровесберегающих технологий тяжелой анемии не было ни у одной женщины, в послеоперационном периоде продолжалась терапия анемии средней и легкой степени с применением внутривенного препарата карбоксимальтозата железа. Частота гнойно-воспалительных осложнений также достоверно меньше в проспективной группе женщин по сравнению с показателями сравнительной группы – 6,8 и 15% соответственно. Такая же

динамика относится и к длительности пребывания в стационаре: $8,6 \pm 3,2$ против $11,5 \pm 2,8$ койко-дня соответственно. Это позволяет говорить об экономической составляющей МКП, что способствует рациональному использованию ресурсов клиники [20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение МКП позволяет уменьшить влияние таких факторов, как периоперационная анемия, кровопотеря, переливание аллогенных компонентов крови, на исходы лечения пациенток хирургического профиля [22, 23]. Адекватное своевременное лечение анемии, восполнение запасов железа с применением внутривенного высокодозного эффективного препарата карбоксимальтозата железа и реинфузия собственных эритроцитов, очевидно, способствуют активации эритропоэза. В то же время переливые донорские эритроциты быстро выводятся из кровотока и имеют более короткую продолжительность жизни, чем собственные эритроциты, в связи с чем пациентки сравнительной группы исследования на 10-е сутки послеоперационного периода имели значительно более низкие показатели концентрации гемоглобина, эритроцитов по сравнению с проспективной группой пациенток.

Внедрение в клиническую практику современных методик МКП с миомой матки и ЖДА (введение внутривенных высокодозных препаратов железа, в частности, карбоксимальтозата железа в периоперационном периоде, использование технологии ИРАЭ) способствует сокращению времени терапии, минимизации трансфузий донорских эритроцитов, снижению частоты гнойно-воспалительных осложнений, уменьшению числа койко-дней и экономии ресурсов здравоохранения.

Поступила / Received 12.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2022
Принята в печать / Accepted 06.09.2022

Список литературы / References

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Беженар В.Ф. и др. *Миома матки: клинические рекомендации*. М.; 2020. 32 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/257_1.
Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Bezenhar V.F. et al. *Uterine fibroids: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 32 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/257_1.
2. Тайц А.Н., Рухляда Н.Н., Матухин В.И., Сомова А.Д., Дудова К.А. Современные представления о патогенезе миомы матки. *Педиатр.* 2019;10(1):91–99. <https://doi.org/10.17816/PED10191-99>.
Taits A.N., Rukhlyada N.N., Matukhin V.I., Somova A.D., Dudova K.A. Contemporary concepts of uterine fibroids' pathogenesis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(1):91–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED10191-99>.
3. Серов В.Н., Федорова Т.А., Пыретов А.В., Рогачевский О.В., Шмаков Р.Г. и др. *Диагностика и лечение периоперационной анемии и дефицита железа у хирургических пациентов*. Чебоксары: Среда; 2021. 60 с. Режим доступа: <https://phsreda.com/e-publications/e-publication-10284.pdf>.
Serov V.N., Fedorova T.A., Pyretov A.V., Rogachevskiy O.V., Shmakov R.G. et al. *Diagnosis and treatment of perioperative anemia and iron deficiency in surgical patients*. Cheboksary: Sreda; 2021. 60 p. (In Russ.) Available at: <https://phsreda.com/e-publications/e-publication-10284.pdf>.
4. Isbister J.P. The three-pillar matrix of patient blood management – an overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(1):69–84. <https://doi.org/10.1016/j.bpr.2013.02.002>.
5. Gombotz H. Patient Blood Management: A Patient-Orientated Approach to Blood Replacement with the Goal of Reducing Anemia, Blood Loss and the Need for Blood Transfusion in Elective Surgery. *Transfus Med Hemother*. 2012;39(2):67–72. <https://doi.org/10.1159/000337183>.
6. Кудрина Е.А., Бабурин Д.В. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016;3(1):4–10. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-1-4-10>.
Kudrina E.A., Baburin D.V. Uterine myoma: modern aspects of pathogenesis and treatment (clinical lecture). V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2016;3(1):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-1-4-10>.
7. El-Balat A., DeWilde R.L., Schmeil I., Tahmasbi-Rad M., Bogdanyova S., Fathi A., Becker S. Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2018:4593875. <https://doi.org/10.1155/2018/4593875>.
8. Zdanowicz J.A., Surbek D. Patient blood management in obstetrics – Review. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(4):412–415. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.06.017>.
9. Althoff F.C., Neb H., Herrmann E., Trentino K.M., Vernich L., Füllenbach C. et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269(5):794–804. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003095>.
10. Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M., Besser M., Habler O., Kehlet H. et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233–247. <https://doi.org/10.1111/anae.13773>.

11. Nash Z.J., Kunde K., Mascarenhas L.J. The role of intraoperative cell salvage in abdominal myomectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):440–441. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.019>.
12. Froessler B., Palm P., Weber I., Hodyl N.A., Singh R., Murphy E.M. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2016;264(1):41–46. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000001646>.
13. Elhennawy A.M., Meyer S.R., Bagshaw S.M., MacArthur R.G., Carroll L.J. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2021;10(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01579-8>.
14. Litton E., Xiao J., Ho K.M. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2013;347:f4822. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4822>.
15. Froessler B., Rueger A.M., Connolly M.P. Assessing the costs and benefits of perioperative iron deficiency anemia management with ferric carboxymaltose in Germany. *Risk Manag Healthc Policy.* 2018;11:77–82. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S157379>.
16. Favrat B., Balck K., Breymann C., Hedenus M., Keller T., Mezzacasa A., Gasche C. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women – PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e94217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094217>.
17. Khalafallah A.A., Yan C., Al-Badri R., Robinson E., Kirkby B.E., Ingram E. et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e415–425. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30078-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30078-3).
18. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Серов В.Н., Баев О.В., Башмакова Н.В., Бакуридзе Э.М. и др. Кровесберегающие технологии у гинекологических больных: клинические рекомендации. М.; 2015. 29 с. Режим доступа: https://old.minzdravao.ru/sites/default/files/2015/krovosberegayushchie_tehnologii_u_ginekologicheskikh_bolnyh.pdf.
19. Sukhnikh G.T., Adamyan L.V., Serov V.N., Baev O.V., Bashmakova N.V., Bakuridze E.M. et al. *Blood-saving technologies in gynecological patients: clinical recommendations.* Moscow; 2015. 29 p. (In Russ.) Available at: https://old.minzdravao.ru/sites/default/files/2015/krovosberegayushchie_tehnologii_u_ginekologicheskikh_bolnyh.pdf.
20. Kuppurao L., Wee M. Perioperative cell salvage. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain.* 2010;10(4):104–108. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkq017>.
21. Liu Y., Li X., Che X., Zhao G., Xu M. Intraoperative cell salvage for obstetrics: a prospective randomized controlled clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):452. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03138-w>.
22. Курилович Е.О., Волкова О.И., Федорова Т.А., Голубцов В.В., Попович Л.Д., Андреева М.Д. и др. Социально-экономические выгоды адекватной коррекции дефицита железа у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2021;(9):212–220. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.212-220>.
23. Kurilovich E.O., Volkova O.I., Fedorova T.A., Golubtsov V.V., Popovich L.D., Andreeva M.D. et al. Socioeconomic benefits from adequate correction of iron deficiency in pregnant women. *Akushersvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;(9):212–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.212-220>.
24. Leahy M.F., Hofmann A., Towler S., Trentino K.M., Burrows S.A., Swain S.G. et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion.* 2017;57(6):1347–1358. <https://doi.org/10.1111/trf.14006>.
25. Meybohm P., Froessler B., Goodnough L.T., Klein A.A., Muñoz M., Murphy M.F. et al. Simplified International Recommendations for the Implementation of Patient Blood Management (SIR4PBM). *Perioper Med (Lond).* 2017;6:5. <https://doi.org/10.1186/s13741-017-0061-8>.

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.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Федорова Т.А., Рогачевский О.В.**

Написание текста – **Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Хамидулина К.Г.**

Обзор литературы – **Стрельникова Е.В., Козаченко А.В.**

Перевод на английский язык – **Федорова Т.А.**

Сбор и обработка материала – **Борзыкина О.М., Козаченко А.В., Иванец Т.Ю.**

Статистическая обработка – **Борзыкина О.М., Иванец Т.Ю.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatiana A. Fedorova, Oleg V. Rogachevskiy**

Text development – **Tatiana A. Fedorova, Elena V. Strelnikova, Ksenia G. Khamidulina**

Literature review – **Elena V. Strelnikova, Andrey V. Kozachenko**

Translation into English – **Tatiana A. Fedorova**

Material analysis – **O.M. Borzykina, Andrey V. Kozachenko, Tatiana Yu. Ivanets**

Statistical processing – **Olga M. Borzykina, Tatiana Yu. Ivanets**

Информация об авторах:

Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель директора института анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6714-6344>; t_fyodorova@oparina4.ru

Борзыкина Ольга Михайловна, врач-трансфузиолог отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; o_borzykina@oparina4.ru

Стрельникова Елена Владимировна, к.м.н., врач отделения экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-6926-8414>; e_strelnikova@oparina4.ru

Хамидулина Ксения Геннадьевна, к.м.н., научный сотрудник отделения экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5394-1910>; k_bykova@oparina4.ru

Рогачевский Олег Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4332-430X>; o_rogachevskiy@oparina4.ru

Козаченко Андрей Владимирович, д.м.н., профессор РАН, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <http://orcid.org/0000-0002-5573-6694>; a_kozachenko@oparina4.ru

Иванец Татьяна Юрьевна, д.м.н., руководитель клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <http://orcid.org/0000-0002-7990-0276>; t_ivanets@oparina4.ru

Information about the authors:

Tatiana A. Fedorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Institute of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusion, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6714-6344>; t_fyodorova@oparina4.ru

Olga M. Borzykina, Transfusionist, Department of Transfusion and Extracorporeal Hemocorrection, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; o_borsykina@oparina4.ru

Elena V. Strelnikova, Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Extracorporeal Methods of Treatment and Detoxification, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-6926-8414>; e_strelnikova@oparina4.ru

Ksenia G. Khamidulina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Extracorporeal Methods of Treatment and Detoxification, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-5394-1910>; k_bykova@oparina4.ru

Oleg V. Rogachevskiy, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Extracorporeal Methods of Treatment and Detoxification, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4332-430X>, o_rogachevskiy@oparina4.ru

Andrey V. Kozachenko, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Leading Researcher of the Gynecological Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-5573-6694>; a_kozachenko@oparina4.ru

Tatiana Yu. Ivanets, Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-7990-0276>; t_ivanets@oparina4.ru

Особенности протоколов вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток старшей возрастной группы в зависимости от препарата овариальной стимуляции

Е.Е. Краевая, <https://orcid.org/0000-0002-8140-0035>, e_kraevaya@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. Актуальной задачей репродуктивной медицины является сравнительный анализ применения высокоочищенных мочевых гонадотропинов и препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) для овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток старшей возрастной группы с учетом имеющихся в литературе данных о возможном положительном влиянии лютеинизирующего гормона (ЛГ) на эффективность различных этапов программ ВРТ у данной категории женщин.

Цель – сравнить параметры овариальной стимуляции, гаметогенеза, раннего эмбриогенеза, частоты наступления беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста в программах ВРТ, которым проводилась овариальная стимуляция с использованием препаратов, содержащих ФСГ + ЛГ, либо препаратов, содержащих рекомбинантный ФСГ.

Материалы и методы. В исследование были включены 44 пациентки в возрасте от 35 до 40 лет с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным и нетяжелым мужским фактором, получавших лечение с помощью методик ВРТ. У 50% пациенток овариальная стимуляция проводилась высокоочищенным мочевым гонадотропином, у 50% – препаратами рекомбинантного ФСГ.

Результаты. Характеристики эмбриологического этапа в обеих группах демонстрировали высокие показатели, сопоставимые с общемировыми данными. Частота наступления беременности и выкидыша на ранних сроках была сопоставима в обеих группах.

Выводы. Овариальная стимуляция мочевым гонадотропином является эффективной, безопасной и может быть рекомендована пациенткам старшего репродуктивного возраста.

Ключевые слова: овариальная стимуляция, вспомогательные репродуктивные технологии, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, высокоочищенные менопаузальные гонадотропины

Для цитирования: Краевая Е.Е. Особенности протоколов вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток старшей возрастной группы в зависимости от препарата овариальной стимуляции. *Медицинский совет*. 2022;16(16):29–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-29-34>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Features of protocols of assisted reproductive technologies in patients of the older age group depending on the ovarian stimulation drug

Elizaveta E. Kraevaya, <https://orcid.org/0000-0002-8140-0035>, e_kraevaya@oparina4.ru

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

Abstract

Introduction. An actual task of reproductive medicine is a comparative analysis of the use of highly purified urinary gonadotropins and recombinant FSH preparations for ovarian stimulation in in vitro fertilization programmes in older patients. This was suggested on the basis of data available in the literature on the possible positive effect of LH on the effectiveness of various stages of ART programs in this category of women.

Aim. To compare the parameters of ovarian stimulation, gametogenesis, early embryogenesis, pregnancy rate (PRF) in patients of older reproductive age in ART programs who underwent ovarian stimulation using drugs containing FSH + LH or drugs containing recombinant FSH.

Materials and methods. The study included 44 patients aged 35 to 40 years with infertility due to tubal-peritoneal and non-severe male factor treated with ART techniques. In 50% of patients, ovarian stimulation was performed with highly purified urinary gonadotropin, in 50% – with rFSH preparations.

Results. The characteristics of the embryological stage in both groups showed high rates, comparable with global data. The frequency of pregnancy and early miscarriage was comparable in both groups.

Conclusions. Ovarian stimulation with MHT is effective, safe and can be recommended for patients of older reproductive age.

Keywords: ovarian stimulation, assisted reproductive technologies, recombinant follicle-stimulating hormone, highly purified menopausal gonadotropins

For citation: Kraevaya E.E. Features of protocols of assisted reproductive technologies in patients of the older age group depending on the ovarian stimulation drug: recombinant follicle-stimulating hormone or highly purified human menopausal gonadotropins. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-29-34>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия крайне актуальна в Российской Федерации: доля бесплодных супружеских пар растет, составляя в некоторых регионах до 24% [1]. Наблюдается неблагоприятный репродуктивный тренд: откладывание деторождения на более поздний возраст и, как следствие, накопление соматических и гинекологических заболеваний, позднее обращение за специализированной помощью¹ [2].

Наиболее эффективным, а зачастую и единственным методом решения проблемы бесплодия у женщин возрастной группы 35 лет и старше является применение методик вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При этом надо отметить, что эффективность ВРТ до 35 лет не превышает 40% и имеет тенденцию снижаться с возрастом пациентов [2].

Проведение программ ВРТ у пациенток старшей возрастной группы сопряжено с риском бедного ответа, сниженным вероятностью получения эмбрионов, пригодных для переноса, меньшей частотой наступления беременности. Это обусловлено возрастным физиологическим снижением овариального резерва, большей частотой аномалий ооцитов, старшим возрастом партнера, спермой которого производится оплодотворение, большей частотой различной патологии эндометрия, приводящей к имплантационным потерям [3, 4].

Важнейшим этапом протокола ВРТ является овариальная стимуляция, для которой применяются гонадотропины: либо высокоочищенные менопаузальные гонадотропины, содержащие как фолликулостимулирующий (ФСГ), так и лютеинизирующий гормон (ЛГ), либо препараты, содержащие только рекомбинантный ФСГ, и дискуссия о выборе того или иного препарата продолжается по настоящее время [5–7]. Предпосылками к этой дискуссии послужила гипотеза о том, что подавление пиков ЛГ в протоколе овариальной стимуляции может приводить к менее полноценному росту фолликулов, гипоэстрогению и, как следствие, менее выраженному овариальному ответу и снижению имплантационного потенциала эндометрия [6, 8].

Целью данного исследования было изучить и сравнить характеристики протоколов ВРТ у пациенток от 35 до 40 лет с использованием препаратов рекомбинантного ФСГ (рФСГ) либо ФСГ + ЛГ для овариальной стимуляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование были включены 44 пациентки в возрасте от 35 до 40 лет, страдающие бесплодием, которым проводилось лечение с помощью

методов ВРТ. От каждой пациентки было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критериями включения в исследование явились:

- бесплодие, обусловленное трубно-перитонеальным или нетяжелым мужским фактором;
- нормальный кариотип супругов;
- овариальная стимуляция по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРг);
- стандартный протокол поддержки посттрансферного периода.

Критериями исключения явились:

- аномалии строения матки;
- выраженная патоспермия партнера;
- аномалии кариотипа;
- выраженное снижение овариального резерва (количество антравальных фолликулов менее 5).

Все пациентки, включенные в исследование, были распределены в две группы: 1-я (22 пациентки) получала препарат рФСГ (Гонал-ф) для овариальной стимуляции, 2-я (22 пациентки) – препарат высокоочищенных мочевых гонадотропинов Менопур.

Всем пациенткам проводилась овариальная стимуляция по протоколу с антГнРг со 2-го или 3-го дня менструального цикла. По достижении диаметра фолликулов ≥ 17 мм пациенткам назначался триггер финального созревания ооцитов – препарат хорионического гонадотропина, или, в случае риска возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), производилась замена триггера на агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРг). Через 35 ч после введения триггера овуляции при помощи трансвагинальной пункции фолликулов производился забор ооцитов с последующей оценкой их качества. Оплодотворение полученных ооцитов было выполнено методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – 48,5% и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (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 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, криоконсервировали. Поддержка лютеиновой фазы и дальнейшее ведение посттрансферного периода осуществлялись по стандартной общепринятой методике. На 14-й день после переноса эмбрионов производилась оценка уровня бета-субъединицы хорионического гонадо-

¹ Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru>.

тропина человека (β -ХГЧ). При положительном результате β -ХГЧ через 21 день после переноса пациенткам выполнялось ультразвуковое исследование малого таза для диагностики клинической беременности. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось индивидуально.

В исследовании были проанализированы следующие показатели:

- количество полученных в результате пункции ооцитов (общее и зрелых ооцитов М II);
- процент оплодотворения (отношение зигот к количеству ооцитов М II);
- процент получения бластоцист (отношение числа бластоцист к числу зигот);
- частота клинически значимого риска СГЯ;
- частота наступления клинической беременности;
- частота выкидышей в I триместре.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были изучены клинико-лабораторные показатели пациенток в двух группах сравнения. Обе группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, возрасту половых партнеров, продолжительности бесплодия, гормональным показателям перед началом протокола ВРТ. В группе пациенток, получавших Менопур, чаще были указания на неудачные попытки ЭКО в анамнезе – 14 пациенток и 9, получавших рФСГ; и неожидан-

но бедный ответ при предшествующей овариальной стимуляции (5 пациенток в группе Менопур, 2 пациентки в группе рФСГ) (табл. 1).

В обеих анализируемых группах дозы гонадотропинов для овариальной стимуляции были сопоставимы и составили в среднем 1800 ± 300 МЕ на протокол, количество дней стимуляции также не отличалось и составило в среднем 11 ± 3 дня. Выбор триггера овуляции – хорионический гонадотропин (ХГ) или аГнРГ – осуществлялся индивидуально и зависел от риска развития СГЯ. Замена триггера чаще отмечалась в группе рФСГ – у 8 пациенток, в то время как в группе Менопур замена триггера потребовалась у 3 пациенток. Симптомы клинически значимого СГЯ чаще отмечались в группе рФСГ – 5 пациенток, в то время как в группе Менопур схожая симптоматика была зарегистрирована у 2 пациенток (табл. 1).

Далее были проанализированы показатели гаметогенеза и раннего эмбриогенеза (табл. 2) [9]. Данные показатели были в пределах нормативных значений для эмбриологической лаборатории и несколько отличались в двух группах: в группе с рФСГ было получено большее количество общих и зрелых ооцитов на пациентку, при этом процент получения зрелых ооцитов был выше в группе Менопур в 1,25 раза: 84 против 67%. При этом стоит отметить, что у пациенток, имеющих в анамнезе неожиданно бедный ответ на овариальную стимуляцию, в группе Менопур были получены хорошие результаты

● **Таблица 1.** Характеристика овариальной стимуляции при использовании препаратов рФСГ и Менопур

Показатель	Препарат ФСГ + ЛГ (Менопур)	Препарат рФСГ
Общее количество пациенток	22	22
Количество пациенток с неожиданно бедным ответом в предшествующих протоколах овариальной стимуляции	5	2
Количество пациенток с неудачными попытками ВРТ в анамнезе (1–4)	14	9
Дозы ГТ для овариальной стимуляции (МЕ)	1875 ± 300	1800 ± 300
Продолжительность овариальной стимуляции (дни)	12 (8–14)	11 (9–13)
Частота замены триггера ХГ на аГнРГ	3	8

Примечание. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лутеинизирующий гормон; ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; ГТ – гонадотропины; ХГ – хорионический гонадотропин; аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

● **Таблица 2.** Характеристики эмбриологического этапа сравниваемых групп

● **Table 2.** Characteristics of the embryological stage of the compared groups

Параметр	Группа ФСГ + ЛГ (Менопур), $n = 22$	Группа рФСГ, $n = 22$
Общее/среднее количество ооцитов на 1 пациентку	103/4,7	233/10,6
Общее/среднее количество зрелых ооцитов 1 на пациентку	87/3,9	156/7,09
% зрелых ооцитов (зрелые ооциты/общее количество ооцитов)	84 (87/103)	67 (156/233)
% оплодотворения (зиготы/ооциты М II)	83 (72/87)	81 (130/156)
% роста эмбрионов хорошего качества (AA, AB, BB по классификации Gardner* (эмбрионы/зиготы)	56 (41/72)	44,6 (58/130)
Общее/среднее количество эмбрионов на 1 пациентку	41/1,9	58/2,6
% получения эмбрионов из зрелых ооцитов (эмбрионы/зрелые ооциты)	47,1 (41/87)	37,2 (58/156)
Общее/среднее количество перенесенных эмбрионов на 1 пациентку	28/1,27	32/1,5

* Классификация Gardner – оценка морфологии эмбрионов на 5-е сутки культивирования, учитывается степень зрелости бластоцист, качество внутреклеточной массы и качество трофикодермального слоя [9].

у 4 пациенток из 5: им удалось получить ожидаемое количество зрелых ооцитов, в группе Гонала-ф положительно результата удалось добиться у 1 пациентки из 2.

Процент оплодотворения был сопоставим в обеих группах, но отмечалось значимое различие в развитии эмбрионов: в группе Менопура частота получения бластоцитов хорошего качества из зигот была выше в 1,28 раза – 56 против 43,6%.

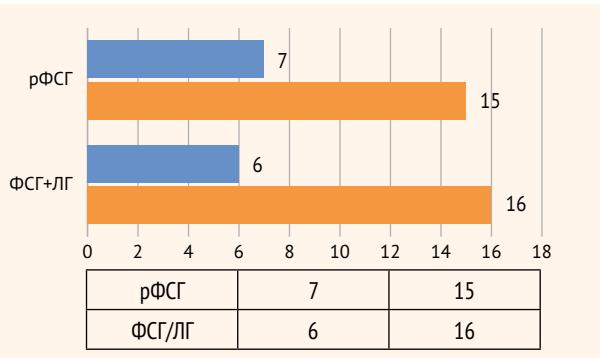
Общее количество полученных эмбрионов было выше в группе рФСГ, пациенткам этой группы несколько чаще осуществлялся перенос двух эмбрионов.

Беременность наступила у 6 пациенток в группе, получавшей Менопур, и у 7 пациенток в группе, получавшей рФСГ для овариальной стимуляции. При этом стоит отметить, что в группе Менопура у 3 из 6 забеременевших пациенток были указания на множественные неудачные попытки ВРТ в анамнезе (рис. 1).

Выкидыши до 12 нед. беременности произошли у 2 пациенток группы Менопура и 3 пациенток группы рФСГ, что составило 33 и 42% от наступивших беременностей соответственно (рис. 2).

Рисунок 1. Частота наступления беременности в сравниваемых группах

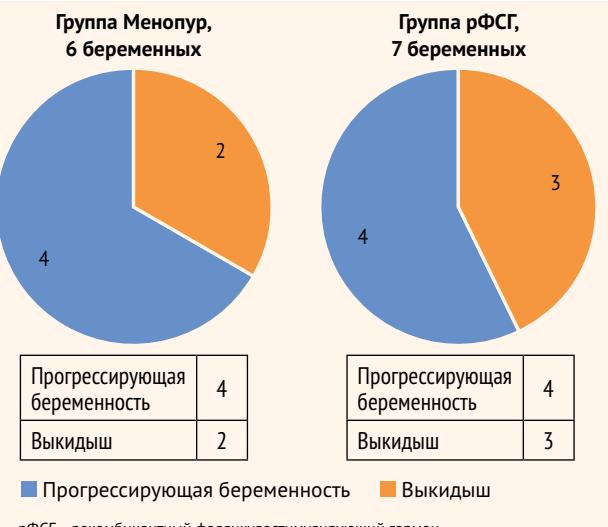
Figure 1. Pregnancy rate in the compared groups



■ Беременность наступила ■ Беременность не наступила
рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон;
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лутеинизирующий гормон.

Рисунок 2. Частота выкидышей в сравниваемых группах

Figure 2. The frequency of miscarriages in the compared groups



■ Прогрессирующая беременность ■ Выкидыши

рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность программ ВРТ за последнее время существенно не возросла, оставаясь на стабильном уровне². Способность к зачатию снижается с возрастом как у женщин, так и у мужчин. Для женщины в возрасте 40 лет шансы наступления беременности не превышают 5%, при этом риск самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках составляет от 34 до 52%³ [10]. Причинами, которые приводят к снижению фертильности у пациенток старшего репродуктивного возраста, являются накопление с течением времени различных соматических и гинекологических заболеваний, повышенный риск хромосомных аномалий ооцитов, а значит, и эмбрионов, тенденция к снижению овариального резерва, что снижает шансы наступления как спонтанной беременности, так и наступившей в результате ВРТ [3, 11].

Оптимизация протоколов овариальной стимуляции является одной из актуальных задач репродуктивной медицины; изучение и сравнение различных групп фармакологических препаратов, применяемых для овариальной стимуляции и получения ооцитов, находится в фокусе постоянного внимания репродуктологов.

Для овариальной стимуляции применяются две группы препаратов: первая – содержащие только рФСГ, вторая – комбинированные: помимо ФСГ, содержащие ЛГ-компонент.

В нашей работе мы сравнили показатели овариальной стимуляции в зависимости от типа применяемого препарата и получили следующие результаты: общее количество и количество зрелых ооцитов на пациентку было выше в группе рФСГ, что может быть обусловлено, с одной стороны, клинико-анамнестическими данными пациенток (в группе Менопура было 14 пациенток с предшествующими неудачами ВРТ и 5 пациенток с неожиданно бедным овариальным ответом, в то время как в группе рФСГ было 9 и 2 таких пациентки соответственно); с другой стороны, имеющимися данными о том, что входящий в состав препарата Менопур ЛГ-компонент стимулирует рост средних и крупных фолликулов за счет содержащихся в клетках гранулемы рецепторов к ЛГ, не приводя к росту мелких фолликулов, в то время как высокие дозы ФСГ с ранних дней стимуляции приводят к росту большей когорты фолликулов [12], что может быть преимуществом для пациенток с риском СГЯ. И действительно, необходимость замены триггера ХГ на аГнрГ и развившаяся симптоматика СГЯ была отмечена у 5 пациенток группы рФСГ, в то время как в группе Менопура таких пациенток было всего 2. Подобная закономерность отмечается и в ряде других исследований, например, в проспективном рандомизированном исследовании 629 пациенток Р.G.A. Hompes et al. в 2008 г., посвященном сравнению циклов ВРТ с овариальной стимуляцией препаратами человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) и рФСГ. Авторы также получили схожие результаты: сопоставимая частота

² Российская ассоциация репродукции человека. 1 000 000 цикл ВРТ в стране. Регистр ВРТ. Отчет за 2018 г. Режим доступа: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2018.pdf.

³ Мишиева Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва: дис....д-ра мед. наук. М.: 2008. 272 с.

наступления беременности при меньшем риске СГЯ и отмены цикла стимуляции / переноса эмбрионов [8], но авторы сходятся во мнении, что эта гипотеза требует уточнения и дальнейшего изучения [7].

При этом надо отметить, что процент зрелых ооцитов в группе Менопура был в 1,25 раза выше: 84% в группе Менопура и 67% в группе рФСГ, что может быть обусловлено особенностями фолликулогенеза. Возможно, это связано с большей численностью, но размерной разнородностью фолликулов в группе рФСГ; возможно, относительная недостаточность ЛГ приводит к более низким концентрациям циркулирующих в крови эстрadiола и тестостерона, а также более низким концентрациям эстрadiола и тестостерона в фолликулярной жидкости, что приводит к снижению нормального фолликулярного метаболизма, хотя будет справедливо отметить, что данные предположения сделаны на основании наблюдений в протоколах с аГнРг, где происходит более продолжительное и выраженное подавление ЛГ, чем в протоколах с антГнРг [13], которые применялись в нашей работе.

Процент оплодотворения был одинаковым в обеих группах, но при этом вероятность получения хороших бластоцитов из зигот была значимо выше в группе Менопура – 56 против 44,6% в группе рФСГ. Нам не удалось найти в литературе четких указаний на возможное объяснение этого факта, можно лишь предположить более высокий потенциал ооцитов, полученных из фолликулов в результате стимуляции комбинированными ФСГ-и ЛГ-содержащими препаратами, к развитию в бластоциту. Этот факт требует пристального внимания и дальнейшего изучения на более многочисленной выборке пациенток различного репродуктивного возраста.

Частота наступления беременности в нашем исследовании была чуть выше в группе пациенток, получавших рФСГ, – 31,8 и 27,3%, что не является статистически значимым, учитывая небольшой размер выборки пациенток. Частота выкидышей в I триместре была чуть выше в группе рФСГ – 42 против 33% в группе ФСГ + ЛГ, что также не является статистически значимым, учитывая небольшое количество пациенток в нашем исследовании.

Полученные нами результаты согласуются с имеющимися в литературе данным. В Кокрейновском обзоре (2003) авторы сделали вывод, что не было доказательств различий между ЧМГ и рФСГ в отношении продолжающейся беременности / живорождении на одну женщину (отношение шансов (ОШ) 1,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,98–1,64). Также не было четкой разницы ни в одном из вторичных исходов, хотя частота клинической беременности на одну женщину была пограничной значимостью в пользу ЧМГ (суммарное ОШ 1,28; 95% ДИ 1,00–1,64). В итоге авторы дают рекомендацию назначать для овариальной стимуляции наименее дорогостоящие препараты [7, 14].

Интересны данные исследования 2008 г. A. Weghofer et al. о влиянии ЛГ-компонента комбинированных мочевых гонадотропинов (ГТ) на пloidность получаемых эмбрионов. Были проанализированы показатели пloidности и частоты наступления беременности у 104 паци-

енток в протоколах ВРТ с аГнРг и различными препаратами для стимуляции: рФСГ против ФСГ + ЛГ. Отмечалось большее число диплоидных (2 PN), эуплоидных эмбрионов по данным преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии на 3-и сутки культивирования и более высокая частота наступления беременности у пациенток в группе ФСГ + ЛГ. Авторы предполагают, что это обусловлено критической значимостью ЛГ для осуществления мейотических делений в ооците и возможной недостаточностью ЛГ в конце фолликулярной фазы пациенток, получавших рФСГ [15]. Следствием положительного влияния ЛГ-активного компонента комбинированных мочевых ГТ на пloidность эмбрионов является снижение частоты ранних самопроизвольных выкидышей, что также продемонстрировано в исследовании P.G.A. Hompes et al. (2008): так, в группе рФСГ уровень самопроизвольных ранних потерь беременности составил 32,2%, в группе ФСГ + ЛГ – 12,8% [8].

В исследовании P.K. Yang et al. в 2018 г. была проанализирована частота ранних выкидышей в зависимости от типа ГТ для овариальной стимуляции. Были получены следующие результаты: у пациенток с низким уровнем ЛГ отмечалось достоверное снижение частоты выкидышей в протоколах ВРТ при добавлении менотропинов в процессе овариальной стимуляции: 26,7 против 11,5% ($p = 0,045$). В частности, у пациенток с исходной недостаточностью ЛГ прием менотропинов ассоциировался со значительно меньшими потерями беременности на ранних сроках, по сравнению с пациентами, получавшими исключительно рФСГ: 3,3 против 29,0% (ОШ 0,08; $p = 0,012$) [16].

Подводя итоги нашего исследования и резюмируя литературные данные, можно сделать вывод, что назначение ЧМГ будет приоритетным для пациенток с риском СГЯ, возможно, для пациенток с неудовлетворительным эмбриологическим этапом и имплантационными потерями, выкидышами в I триместре беременности в анамнезе, имеющейся недостаточностью ЛГ (прежде всего гипогонадотропным гипогонадизмом), в протоколах с аГнРг с выраженной супрессией ЛГ в связи с особенностями физиологии фолликулогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость повышения эффективности программ ВРТ и совершенствование протоколов овариальной стимуляции как одного из ключевых моментов методик ВРТ требует постоянного мониторинга и сравнения эффективности гонадотропинов в зависимости от их состава и способа получения.

В нашем исследовании мы получили результаты, свидетельствующие о том, что применение препарата ЧМГ Менопур приводит к хорошим показателям эмбриологического этапа и частоте наступления беременности у пациенток старшей возрастной группы.

Поступила / Received 19.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2022
Принята в печать / Accepted 07.09.2022



Список литературы / References

- 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. 50 с. Режим доступа: <https://moniag.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. 59 p. (In Russ.) Available at: <https://moniag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-ZHenskoe-besplodie.pdf>.
- Кузьмичев Л.Н., Назаренко Т.А., Микаелян В.Г., Мишиева Н.Г. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного периода. *АГ-Инфо*. 2009;(4):25–28. Режим доступа: <http://www.ag-info.ru/files/aginfo/2009-4/aginfo-09-04-05.pdf>. Kuzmichev L.N., Nazarenko T.A., Mikaelyan V.G., Mishieva N.G. Assisted reproductive technologies in the treatment of infertility in women of the late reproductive period. *AG-Info*. 2009;(4):25–28. (In Russ.) Available at: <http://www.ag-info.ru/files/aginfo/2009-4/aginfo-09-04-05.pdf>.
- Ермоленко К.С., Гагаев Ч.Г., Соловьева А.В., Рапопорт С.И. Новые пути решения проблемы бесплодия в старшем репродуктивном возрасте. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013;(55):150–156. Режим доступа: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3441>. Ermolenko K.S., Gagaev Ch.G., Solov'eva A.V., Rapoport S.I. New ways to overcome infertility problem in women of advanced reproductive age. *RUDN Journal of Medicine*. 2013;(55):130–136. (In Russ.) Available at: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3441>.
- Юропина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Гаврюченко П.А. Яичниковый фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):14–20. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20>. Uryupina K.V., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Gavryuchenko P.A. Ovarian infertility factor in patients of late reproductive age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20>.
- Мочтар М.Н., Данхоф Н.А., Айелеke R.O., Van der Veen F., van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 4;(5):CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005070.pub5>.
- Альвигги С., Конфортти А., Эстевес С.С., Андерсен С.Ү., Босч Е., Бюлер К. и др. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril*. 2018;109(4):644–664. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.003>.
- Босч Е., Броер С., Гриесингер Г., Гринберг М., Гумайдан П., Колибаниакис Е. и др. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;(2):hoa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoa009>.
- Хомпес П.Г.А., Броекман Ф.Ј., Гуоземанс Д.А., Шатс Р. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intra-cytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1685–1693. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.039>.
- Гарднер Д.К., Уайссман А., Хаулис С.М., Шохам З. (eds.). *Textbook of Assisted Reproductive Technologies: Laboratory and Clinical Perspectives (Reproductive Medicine and Assisted Reproduction)*. 3rd ed. London: Informa healthcare; 2009. 1004 p.
- Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., Долгушина Н.В. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга (обзор литературы). *Гинекология*. 2016;18(3):40–43. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/480/48019a0623fa5df140b10325c4a3f903.pdf>. Syrkashova A.G., Ilina E.O., Dolgushina N.V. Infertility in women of advanced age: etiology, management, application of preimplantation genetic screening. *Gynecology*. 2016;18(3):40–43. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/480/48019a0623fa5df140b10325c4a3f903.pdf>.
- Жабченко И.А., Сюдмак О.Р. Особенности fertильности у женщин старшего репродуктивного возраста: проблемы отложенного деторождения и методы их коррекции. *Репродуктивная медицина*. 2019;(3):29–36. Режим доступа: <https://reprodmed.kz/index.php/journal/article/view/108>. Zhabchenko I.A., Syudmak O.R. Features of fertility in women of older reproductive age: problems of delayed childbearing and methods for their correction. *Reproductive Medicine*. 2019;(3):29–36. (In Russ.) Available at: <https://reprodmed.kz/index.php/journal/article/view/108>.
- Платеау Р., Андерсен А.Н., Бален А., Девроэй Р., Соренсен Р., Хельмгаард Л., Арце Ж.С. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1798–804. <https://doi.org/10.1093/humrep/del085>.
- Флеминг Р., Чанг С.С., Ятес Р.В., Куттс Ж.Р. Purified urinary follicle stimulating hormone induces different hormone profiles compared with menotrophins, dependent upon the route of administration and endogenous luteinizing hormone activity. *Hum Reprod*. 1996;11(9):1854–1858. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019506>.
- Ван Вели М., Вестергаард Л.Г., Боссюйт П.М., Ван дер Веен Ф. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003973. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003973>.
- Вегхофер А., Муннэ С., Браннэт В., Чен С., Томкин Г., Чекленяк Н. и др. The impact of LH-containing gonadotropins on diploidy rates in preimplantation embryos: long protocol stimulation. *Hum Reprod*. 2008;23(3):499–503. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem412>.
- Янг П.К., Ву М.Ү., Чхоу К.Н., Чанг С.Н., Чен М.Дж., Чен С.У. Lower rate of early pregnancy loss in patients experiencing early-onset low LH in GnRH antagonist cycles supplemented with menotropin. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1 Pt 1):92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.012>.

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 авторе:

Краевая Елизавета Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e_kraevaya@oparina4.ru

Information about the author:

Elizaveta E. Kraevaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Assistive Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_kraevaya@oparina4.ru

Иновационный подход в лечении узловой формы аденомиоза

С.В. Апресян^{1,2}, А.Э. Маркаров³, Ю.Э. Доброхотова⁴, С.А. Хлынова⁴, В.И. Димитрова³, С.А. Папоян^{3,4},
О.А. Слюсарева^{3✉}, Lelechka.86@mail.ru, С.С. Апресян¹

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

³ Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноzemцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Необходимость усовершенствования методов лечения аденомиоза определяется не только его широкой распространенностью, достигающей среди женщин репродуктивного возраста 40%, но и его ассоциацией с бесплодием неясного генеза – 60%. Заболевание существенно снижает качество жизни.

Цель. Оптимизировать репродуктивные исходы после хирургического лечения узловой формы аденомиоза и предотвратить рецидив заболевания.

Материалы и методы. В когортном проспективном сравнительном исследовании изучена эффективность терапии диеногестом после лапароскопического удаления узлов аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий и временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий. В исследование было включено 25 женщин, перенесших органосохраняющее лечение по поводу узловой формы аденомиоза с 01.01.2020 по 01.01.2022. Критерии включения: возраст 22–45 лет, средний $32 \pm 4,5$; органосохраняющее лечение по поводу узловой формы аденомиоза, отсутствие противопоказаний к гормонотерапии, информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

Результаты. Показано, что использование диеногеста в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме в течение 6 мес. после оперативного лечения по поводу узловой формы аденомиоза привело к трансформации интенсивности болевого синдрома до незначительного, отсутствию рецидивов заболевания в течение 24 мес. наблюдения.

Выводы. Комплексное лечение узловой формы аденомиоза, включающее лапароскопическое удаление узла и медикаментозную терапию диеногестом, позволило реализовать репродуктивную функцию у 40% пациенток. Выбор метода лечения узловой формы аденомиоза зависит прежде всего от репродуктивных планов пациентки, размеров и расположения узлов аденомиоза, а его отдаленные результаты от проведения комплексной противорецидивной терапии.

Ключевые слова: узловая форма аденомиоза, временная окклюзия маточных артерий, временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий, диеногест

Для цитирования: Апресян С.В., Маркаров А.Э., Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А., Димитрова В.И., Папоян С.А., Слюсарева О.А., Апресян С.С. Инновационный подход в лечении узловой формы аденомиоза. *Медицинский совет*. 2022;16(16):37–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-37-48>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

An innovative approach in the treatment of nodular adenomyosis

Sergey V. Apresyan^{1,2}, Arnold E. Markarov³, Julia E. Dobrokhотова⁴, Svetlana A. Khlyanova⁴, Valentina I. Dimitrova³,
Simon A. Papoyan^{3,4}, Olga A. Slyusareva^{3✉}, Lelechka.86@mail.ru, Svetlana S. Apresyan¹

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

² Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow, 105203, Russia

³ Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The necessity to improve methods of adenomyosis treatment is determined not only by its high prevalence, which reaches 40% among women of reproductive age, but also by its association with infertility of unclear genesis. The disease significantly reduces the quality of life.

Objective. To optimize reproductive outcomes after surgical treatment of nodular adenomyosis and to prevent the disease recurrence.

Materials and Methods. A cohort prospective comparative study examined the efficacy of therapy with dienogestam after laparoscopic removal of adenomyosis nodules with temporary uterine artery occlusion and temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries. The study included 25 women who underwent organ-preserving treatment for nodular adenomyosis from January

1, 2020 to January 1, 2022. Inclusion criteria: age 22–45 years, mean 32 ± 4.5 ; organ preserving treatment for nodular adenomyosis, no contraindications to hormone therapy, informed voluntary consent of the patient to participate in the study.

Results. The use of Dientogest at a dose of 2 mg/day in a continuous regimen for 6 months after surgical treatment for nodular adenomyosis was shown to transform the intensity of pain syndrome to insignificant, the absence of recurrent disease for 24 months of follow-up.

Conclusions. The comprehensive treatment of nodular adenomyosis, which included laparoscopic removal of the nodule and the drug therapy with dienogestam, permitted the achievement of reproductive function in 40% of the patients. The choice of the treatment method for nodular adenomyosis depends primarily on the reproductive plans of the patient, the size and location of the adenomyosis nodules, and its long-term results depend on the comprehensive antiretroviral therapy.

Keywords: nodular form of adenomyosis, temporary uterine artery occlusion, temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries, dienogest

For citation: Apresyan S.V., Markarov A.E., Dobrokhotova Ju.E., Khlynova S.A., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Slyusareva O.A., Apresyan S.S. An innovative approach in the treatment of nodular adenomyosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(16):37–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-37-48>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки, и составляет 10% в структуре общей заболеваемости, приводя к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе женщин и снижая качество жизни [1–4]. Эндометриоз представляет собой социально значимую проблему, что обусловлено высокой его распространенностью среди молодых женщин, резким снижением качества жизни пациенток, высокой себестоимостью лечения и реабилитации, особенно при поздней постановке диагноза [5–6]. Актуальность изучения механизмов развития аденомиоза определяется не только высокой частотой встречаемости этого заболевания, достигающей среди женщин репродуктивного возраста 40%, но и его ассоциацией с бесплодием неясного генеза – 60%, а также нарушением качества жизни женщины, придающим обсуждаемой проблеме не только медицинскую, но и социальную значимость [7–10]. Удельная частота эндометриоза тела матки (аденомиоза) в структуре генитального эндометриоза достигает 70–90% [11]. Некоторые авторы считают, что ретроцервикальный эндометриоз является особой разновидностью заболевания, более схожей с аденомиозом [12].

При обследовании пациенток с подозрением на аденомиоз чаще всего встречается его диффузная форма (80%) и гораздо реже – диффузно-узловая (10%). Использование эхографии позволяет установить диффузный аденомиоз I степени распространенности в 88,5%, II степени – в 90%, III степени – в 96,2%, а очаговую или узловую формы – в 89,5–93,3% случаев [13]. Аденомиоз в 80% случаев сочетается с наружным генитальным эндометриозом, причем узловая форма достоверно чаще, чем диффузная, что требует особого внимания при рассмотрении различных аспектов ведения пациенток, целостного подхода к лечению и комплексного решения проблемы. При узловой форме, по сравнению с диффузной, достоверно чаще отмечено наличие болевого синдрома, преобладание случаев первичного и вторичного бесплодия, также отмечают-

ся обильные менструации, приводящие к анемизации [14]. Частота аденомиоза среди бесплодных пациенток составляет 15–60%. Однако истинная частота распространения аденомиоза среди пациенток с бесплодием неизвестна. На сегодняшний день большинство женщин ставят на первое место другие сферы своей жизни, нежели семью и рождение детей. Средний возраст рождения первенца значительно сместился – с 25 до 30 лет. Ученые дали этому феномену название «эколого-репродуктивный диссонанс». По мнению многих авторов, именно эта причина имеет большое значение в развитии эндометриоидной болезни [15]. Течение аденомиоза может быть бессимптомным, и он может быть обнаружен случайно, по данным УЗИ или в биопсийном материале [16, 17]. Причиной невозможности зачатия является наличие спаечного процесса в области маточных труб, выраженное воспаление миометрия, его нарушенная структура, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Сопутствующий гипертонус матки повышает риск самопроизвольного прерывания беременности даже в случае успешного зачатия. Новые методы визуализации (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) позволяют диагностировать аденомиоз на ранних стадиях, что дает возможность проведения индивидуализированной своевременной коррекции репродуктивной функции. Вторичное бесплодие при аденомиозе наблюдается в 4 раза чаще первичного [18–19].

Главная цель лечения пациенток с симптоматическим аденомиозом – купирование характерных симптомов (боль, менометроррагия, анемия). Большинство пациенток с аденомиозом завершили свои репродуктивные планы, и в случае тяжелых клинических проявлений и безуспешности медикаментозной терапии многие женщины решаются на радикальное хирургическое лечение (гистерэктомию). Однако, поскольку в последние годы отмечается четкая тенденция к более позднему деторождению, нередко необходимо применение органосохраняющих методов лечения [10].

Ведение пациенток с узловой формой аденомиоза является предметом пристального внимания как мировой, так и отечественной гинекологии. При выборе такти-

ки ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием следует учитывать состояние овариального резерва, возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие болевого синдрома и стадию заболевания [3, 20]. Вопросы лечения больных с узловой формой аденомиоза охватывают широкий спектр консервативных и хирургических методов. Показаниями к хирургическому лечению могут служить хроническая тазовая боль, эндометриомы или бесплодие [3].

Поскольку не существует консенсуса относительно наиболее подходящих методов лечения аденомиоза, в тех случаях, когда женщина хочет сохранить матку, можно предложить один из следующих методов лечения: комбинированные оральные контрацептивы (КОК), даназол, агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРГ), гестринон, левоноргестрел выделяющие внутриматочные спирали (ЛНГ-ВМС), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или органосохраняющее хирургическое лечение в случае узловой формы аденомиоза, либо комбинацию нескольких методов лечения [21, 23]. В настоящее время большинство экспертов оптимальным считают комбинированный метод лечения, который предусматривает хирургическое вмешательство с последующей длительной супрессивной гормональной терапией. Это влечет за собой ежегодный рост числа органосохраняющих пластических операций на матке [10, 17].

Выбор хирургического метода лечения узловой формы аденомиоза продолжает оставаться актуальным вопросом на стыке междисциплинарных отношений в современной медицине. В связи с этим большое внимание медицинского сообщества уделяется возможностям органосохраняющих технологий, в том числе включающих комбинацию альтернативных способов хирургического лечения, не только с целью сохранения репродуктивной функции, но и исходного качества жизни [10, 17]. В последнее десятилетие в России, как и во многих зарубежных странах с высоким экономическим уровнем развития, у женщин сформировалась потребность к реализации репродуктивного потенциала в более позднем возрасте. Тактика хирургического лечения больных аденомиозом зависит от степени распространения и формы аденомиоза – диффузная или узловая, а также от репродуктивных планов пациентки и ее желания сохранить матку. При аденомиозе эндометриоидная инфильтрация может распространяться на незначительную или существенную часть миометрия, однако ограничить здоровую ткань от измененной бывает весьма проблематично в связи с отсутствием четкой демаркационной линии. Это неизбежно приводит к удалению и здоровой ткани в ходе операции во избежание рецидива заболевания¹. При узловых формах аденомиоза органосохраняющее хирургическое течение служит методом выбора, особенно у нерожавших женщин, поскольку позволяет восстановить нормальное анатомическое строение внутренних половых органов женщины и сохраняет способность к деторождению. Проводится лапароскопическое иссечение узлов с последующим восстановлением стенки матки.

¹ <http://www.puchkov.ru/ginekologiya/adenomioz/metodi-lecheniya>.

Операция при узловом аденомиозе относится к технически сложным вмешательствам, поскольку отсутствие капсулы и четких границ, отделяющих узел от миометрия, а также выделение самого узла сопряжено с трудностями. Усложняет ситуацию ригидность стенки матки вследствие воспалительного процесса, в результате чего при ушивании маточной стенки сопоставить раневую поверхность становится гораздо труднее, в связи с высоким риском развития интраоперационного кровотечения в органе с развитой системой кровоснабжения [24–31].

К хирургическим методам профилактики кровопотери следует отнести как технику самой операции (выбор хирургического доступа, направление разреза миометрия, различные техники ушивания раны, применение лазера, аргона и электрокоагуляции), так и окклюзионные сосудистые техники (временная окклюзия маточных артерий – речь идет о временной окклюзии артерий, питающих матку, с помощью атравматических клипс: после их наложения кровоснабжение матки временно приостанавливается, зона операции при этом остается сухой, вследствие отсутствия кровотечения и граница узла, и слои матки хорошо просматриваются, отсутствует риск случайного вскрытия полости матки, нет необходимости в использования коагуляции [24]; временная окклюзия или временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий (ВПА) [31]). Удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом имеет ряд доказанных преимуществ, однако даже в руках квалифицированного хирурга представляет определенную сложность, особенно при больших размерах или неудобном расположении узлов аденомиоза. Для ликвидации этих недостатков и сохранения преимуществ лапароскопического доступа хирурги используют различные приемы. Особого внимания заслуживают методики временной окклюзии ВПА² [24] и временной баллонной окклюзии ВПА (патент РФ на изобретение №2661701) [32], т. к. они являются надежными и воспроизводимыми и позволяют достоверно снизить кровопотерю, вероятность переливания компонентов крови и сроки пребывания больных в стационаре, уменьшить общую длительность операции [33].

Показания для радикальной операции при аденомиозе: отсутствие эффекта от гормональной терапии (длительные кровотечения, сопровождающиеся анемией, выраженный болевой синдром, в том числе диспареуния); диффузная форма аденомиоза, сочетание с другими патологическими процессами в матке (миома матки, патология эндометрия или шейки матки и др.) и при реализованной репродуктивной функции [17]. Неоднозначные данные об эффективности органосохраняющих эндоскопических и эндоваскулярных вмешательств, сменивших нередко неоправданную гистерэктомию, объясняются отсутствием дифференцированного выбора технологии, необходимого объема до- и послеоперационного обследования, целесообразности реабилитационных мероприятий [25–31].

Однако, если пациентка выбирает органосохраняющее хирургическое лечение, она должна быть информирована не только о возможном рецидивировании забо-

² <http://www.puchkov.ru/ginekologiya/adenomioz/metodi-lecheniya>.

левания, но и о возможных хирургических рисках и неясных последствиях в отношении fertильности, поскольку функциональное состояние матки и fertильность после такой операции невозможно точно спрогнозировать. Выбор тактики оперативного лечения представляет значительные сложности, поскольку результаты хирургического и гормонального лечения аденомиоза недостаточно эффективны и частота рецидивов составляет около 15–21%, а при длительном наблюдении (через 5 лет) достигает свыше 50–55% [30].

В послеоперационном периоде необходимо проведение супрессивной терапии, поскольку хирургическое удаление узлов аденомиоза не устраниет причины их развития, а интраоперационная травма миометрия повышает риск рецидива заболевания. Поэтому в настоящее время остается актуальной проблема не только эффективности органосохраняющего хирургического лечения узловой формы аденомиоза, но и назначения супрессивной медикаментозной терапии [30].

Спорными и дискутабельными моментами использования противорецидивной терапии являются специфические осложнения, связанные с развитием гормональных и биохимических нарушений, кратковременностью курса терапии, рецидивом заболевания после отмены препаратов, а главное – возможность использования их в молодом возрасте.

При выборе препарата необходимо иметь в виду их эффективность, безопасность и переносимость. В последнее время появилось большое количество исследований, свидетельствующих о лучшей эффективности прогестагенов с целью долгосрочной терапии эндометриоза. К настоящему моменту диеногест показал себя как высокоеффективное средство для лечения основных болевых симптомов эндометриоза (хронической тазовой боли, диспареунии и дисменореи) и профилактики рецидива заболевания [3, 22, 23, 33, 34]. Значительное количество экспериментальных и клинических исследований подтвердили благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость диеногеста в дозе 2 мг, что позволяет рекомендовать его с целью долгосрочной терапии эндометриоза. В пользу выбора именно указанного прогестагена свидетельствуют новейшие данные, отражающие всестороннее воздействие на различные звенья патогенеза заболевания. В конце 2019 г. Росздравнадзор зарегистрировал дженерик диеногеста – новый препарат «Зафрилла», содержащий 2 мг действующего вещества. В соответствии с Федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» он успешно прошел регламентированные исследования на биоэквивалентность, что позволило рекомендовать его к применению для лечения эндометриоза [35].

В связи с этим возникает необходимость в изучении частоты возникновения рецидивов заболевания и реализации репродуктивной функции у пациенток, перенесших органосохраняющее лечение по поводу узловой формы аденомиоза в сочетании с курсом терапии после операции.

Цель: улучшить репродуктивные исходы после хирургического лечения узловой формы аденомиоза и предотвратить рецидив заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева ДЗМ». В когортное проспективное сравнительное исследование было включено 25 женщин, перенесших органосохраняющее лечение по поводу узловой формы аденомиоза с 01.01.2020 по 01.01.2022. Исследование не имело конфликта интересов и осуществлялось без финансовой поддержки фармацевтических компаний.

Критерии включения: возраст 22–45 лет, средний $32 \pm 4,5$; органосохраняющее лечение по поводу узловой формы аденомиоза, отсутствие противопоказаний к гормонотерапии, информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 45 лет, аллергические реакции на диеногест, варикозное расширение вен малого таза, нарушение гемокоагуляции, сочетание гинекологических заболеваний воспалительного и невоспалительного генеза, для которых характерна тазовая боль, злокачественные новообразования с отягощенным соматическим анамнезом, с заболеваниями печени, отказ от участия в исследовании.

В зависимости от вида хирургического органосохраняющего лечения пациентки были разделены на группы. Контрольную группу составили пациентки, перенесшие оперативное лечение по поводу узловой формы аденомиоза, но отказавшиеся от приема препарата диеногест (*табл. 1*).

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

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании:

- критерии включения/исключения;
- антропометрические данные;
- факт курения и употребления алкоголя;
- жалобы;
- анамнез;
- сопутствующие заболевания;
- общий осмотр;
- термометрия;
- гинекологический статус;
- УЗИ с допплерометрией;
- общеклинические лабораторные исследования и вид органосохраняющего оперативного лечения.

● **Таблица 1.** Дизайн исследования

● **Table 1.** Study design

Проспективное сравнительное исследование		
Контроль, <i>n</i> = 5	Группа 1, <i>n</i> = 12	Группа 2, <i>n</i> = 8
Без терапии препаратом диеногест	После лапароскопического удаления узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий и терапией препаратом диеногест 2 мг/сут	После лапароскопического удаления узла аденомиоза с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий и терапией препаратом диеногест 2 мг/сут
Период наблюдения 3, 6, 12, 24 мес.		

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

Выраженность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (Visual analog scale, VAS), цифровой рейтинговой шкале (Numerical rating scale, NRS) и шкале Бибероглу – Бермана (Biber-oglu and Behrman scale, B&B).

VAS – шкала для количественной оценки диспареунии, дисменореи и хронической тазовой боли. Пациентка сама определяла выраженность болевых ощущений, используя графическое изображение на бумажном носителе шкалы длиной 10 см (цена деления соответствует 1 баллу). Пациентки отмечали точку на этой линии: ее начало (нулевая точка) соответствовало отсутствию боли, диапазон от 1 до 4 см (1–4 балла) отражал незначительные болевые ощущения, 5–7 см – умеренные, 8–10 – сильные.

NRS – шкала для оценки интенсивности боли в балах (от 0 до 10), представляющая собой отрезок прямой линии длиной 10 см, с левой стороны которой находилась точка отсчета (боль отсутствовала – 0 баллов), а с правой – конечная (нестерпимая боль – 10 баллов).

По шкале B&B результаты оценивали по общей сумме баллов, определяемых самими пациентками, оценивающими болевые ощущения, вызванные эндометриозом, а также результаты гинекологического исследования, при котором врач определял болезненность и статическую гипералгезию. По степени тяжести: 1–2 балла – легкая; 3–5 – средняя; 6–10 – тяжелая; 11–15 – очень тяжелая.

Качество жизни пациенток оценивали при помощи опросника (Endometriosis health profile-30, EHP-30), включающего 30 вопросов, позволяющих оценить болевой синдром, жизненную активность, эмоциональную составляющую, социальное функционирование, самооценку. Для сравнения результатов опросов до и во время лечения учитывали количество отрицательных ответов: чем их было меньше, тем менее выраженными считали социальную дезадаптацию и ментальный дистресс.

Оценку комплаентности проводили по клинико-психологической тестовой методике шкалы Мориски – Грина (Morisky-Green scale). Комплаентными считали пациенток, набравших 4 балла; о недостаточности приверженности свидетельствовала оценка 3 балла, о некомплаентности – 2 балла и менее.

Клиническое лабораторное обследование включало:

- клинический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимия крови;
- коагулограмма;
- группа крови, резус-фактор;
- бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала.

Инструментальное обследование включало трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза с допплерометрией. Объем матки вычисляли по формуле $V_{\text{матки}} = L \times W \times H \times 0,523$, где V матки – объем матки (см^3),

L – длина матки, W – ширина матки, H – толщина (см) и 0,523 – постоянный коэффициент.

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

В зависимости от клинических симптомов, размеров и локализации узлов аденомиоза, заинтересованности пациенток в репродуктивной функции 25 пациенткам проведено органосохраняющее оперативное вмешательство (удаление всех узлов аденомиоза): 15 пациенткам (3 – контрольной и 12 – первой группы), у которых размеры узлов аденомиоза $>4,0$ и $<6,0$ см, проведено удаление лапароскопическим доступом с временной окклюзией маточных артерий; 10 пациенткам (2 – контрольной и 8 – 2-й группы), у которых размеры узлов аденомиоза $\geq 6,0$ см, удаление лапароскопическим доступом с временной баллонной окклюзией ВПА проведено по методике Патент РФ на изобретение №2661701 [33]. Баллонная окклюзия ВПА составила $80 \pm 20,8$ мин. При лапароскопическом вмешательстве у 25 (100%) пациенток независимо от группы диагностирован различной стадии наружный генитальный эндометриоз.

Диеногест (препарат Зафрилла, Гедеон Рихтер) назначен 20 пациенткам в дозе 2 мг/сут (1 таблетка) со 2-го дня после оперативного лечения в непрерывном режиме в течение 6 мес. с учетом противопоказаний к его применению, 5 пациенток отказались от приема препарата в послеоперационном периоде и составили контрольную группу (3 – после лапароскопического удаления узлов аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий, 2 – после лапароскопического удаления узлов аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА).

Основными параметрами эффективности применения диеногеста считали изменения размеров матки после оперативного лечения и через 3 и 6 мес. после приема препарата, улучшение качества жизни при помощи опросника EHP-30, также оценивали отдаленные результаты спустя 3, 6, 12 мес. после комплексного лечения в виде возникновения рецидивов заболевания.

Также проводили оценку реализации репродуктивной функции пациенток в виде наступления беременности и ее исхода в течение года после комплексного лечения, включавшего оперативное лечение и терапию препаратом диеногест.

Оценку переносимости препаратов пациентками проводили на основании частоты возникновения побочных эффектов, динамического клинического наблюдения и давали оценку комплаентности по клинико-психологической тестовой методике шкалы Мориски – Грина.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA 12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95% доверительный интервал. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

Возраст обследуемых женщин был от 22 до 45 лет; медианный возраст составил $32 \pm 4,1$ года. При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий в менархе и начале половой жизни, индексе массы тела, длительности заболевания, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваниях (табл. 2).

При сборе анамнеза у 100% пациенток был в разной степени выражен болевой синдром при оценке по шкалам VAS, NRS, B&B, у 84% отмечалось нарушение менструального цикла по типу обильных маточных кровотечений и у 84% – эти жалобы сочетались. Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по шкалам VAS, NRS, B&B (табл. 3).

При оценке интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, B&B установлено, что болевой синдром сильнее был выражен у пациенток 2-й группы ($<0,05$), у 7 пациенток этой группы отмечалась сильная боль, которая доставляла дискомфорт и ограничивала дееспособность, особенно во время менструации.

Длительность заболевания с момента выявления составила от 2 до 9 лет.

Гинекологический анамнез был отягощен у 9 женщин, у 4 из них отмечались заболевания шейки матки и у 5 – воспалительные заболевания органов малого таза.

Соматический анамнез был отягощен у 24 пациенток: у 24 выявлена постгеморрагическая анемия, у 2 – ожирение, у 6 – заболевание желудочно-кишечного тракта и у 2 – заболевания сердечно-сосудистой системы.

В клиническом анализе крови уровень гемоглобина – от 86 до 110 г/л (средний $99,4 \pm 9,6$ г/л), число лейкоцитов, тромбоцитов в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено.

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

При УЗИ размеры матки соответствовали сроку от 8 до 16 нед. (среднее $11 \pm 3,1$), объем матки от 470,7 до 1757,3 см³ (средний объем $839,6 \pm 83,8$), количество узлов от 1 до 3 ($1,5 \pm 0,5$), наибольший линейный размер узловadenомиоза от 4 до 10 см (средний $5,8 \pm 1,4$) (табл. 4).

В контроль-группе через 3 мес. после удаления узловadenомиоза 3 пациенткам с временной окклюзией маточных артерий и 2 пациенткам с временной баллонной окклюзией ВПА отмечалось достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома в 2 раза (по шкале VAS, дисменорея) с «умеренного» в «слабый», причем данные значения оставались и через 6 мес. после оперативного лечения ($p < 0,05$). По другим шкалам (VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS, B&B) через 3 мес. после оперативного лечения происходило незначительное уменьшение интенсивности болевого синдрома, которое сохранялось спустя 6 мес., что свидетельствовало о том, что уда-

● **Таблица 2.** Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп

● **Table 2.** Medical and social characteristics of the patients of the compared groups

Параметры	Контроль, n = 5	Группа 1, n = 12	Группа 2, n = 8
Возраст, годы (M ± m)	30 ± 3,2	31 ± 3,8	34 ± 5,4
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± m)	25 ± 2,8	26 ± 2,2	24 ± 3,4
Менархе, годы (M ± m)	14 ± 1,8	13 ± 2,2	13 ± 2,6
Возраст начала половой жизни, годы (M ± m)	19 ± 1,2	17 ± 2,4	18 ± 3,2
Характеристика менструальной функции n (%): не нарушена нарушена	1 (20,0) 4 (80,0)	2 (16,7) 10 (83,3)	1 (12,5) 7 (87,5)
Болевой синдром, n (%)	5 (100)	12 (100)	8 (100)
Шкалы:			
VAS:	–	–	–
• слабая	2 (40,0)	–	–
• умеренная	3 (60,0)	6 (50,0)	1 (12,5)*
• сильная	–	6 (50,0)	7 (87,5)*
NRS	–	–	–
• слабая	2 (40,0)	–	–
• умеренная	3 (60,0)	6 (50,0)	1 (12,5)*
• сильная	–	6 (50,0)	7 (87,5)*
B&B:	–	–	–
• легкая	2 (40,0)	–	–
• средняя	2 (40,0)	6 (50,0)	1 (12,5)*
• тяжелая	1 (20,0)	3 (25,0)	4 (50,0)
• очень тяжелая	–	3 (25,0)	3 (37,5)*
Длительность заболевания (M ± m), лет	4,2 ± 1,6	4,8 ± 2,5	5,4 ± 3,6
Беременность и их исходы:			
Роды, n (%)	2 (40,0)	4 (33,3)	3 (37,5)
Артифициальные аборты, n (%)	2 (40,0)	3 (25,0)*	3 (37,5)
Выкидыш, n (%)	2 (40,0)	3 (25,0)*	2 (25,0)*
Внематочная беременность, n (%)	1 (20,0)	2 (16,7)	2 (25,0)
Сопутствующие гинекологические заболевания, n (%)	2 (40,0)	4 (33,3)	3 (37,5)
Бесплодие, n (%):			
первичное	1 (20,0)	4 (33,3)*	(12,5)
вторичное	3 (60,0)	8 (66,7)	7 (87,5)*
Соматические заболевания, n (%)	4 (80,0)	12 (100,0)	8 (100,0)

* $p < 0,05$ достоверное отличие от группы контроля.

● **Таблица 3.** Интенсивность болевого синдрома в сравниваемых группах до лечения

● **Table 3.** Intensity of pain syndrome in the compared groups before treatment

Шкалы	Контроль, n = 5	Группа 1, n = 12	Группа 2, n = 8
VAS, дисменорея, см	66,6 ± 5,4	63,6 ± 4,4	80,6 ± 6,4*
VAS, диспареуния, см	54,5 ± 3,5	58,3 ± 7,5	74,6 ± 5,4*
VAS, ХТБ, см	58,3 ± 4,6	60,5 ± 5,8	76,9 ± 4,8*
NRS, баллы	5,5 ± 1,7	5,8 ± 1,4	7,98 ± 0,7*
B&B, баллы	5,8 ± 1,8	6,0 ± 0,9	8,0 ± 0,8*

* $p < 0,05$ достоверное отличие от группы контроля.

Таблица 4. Исходные УЗ-характеристики матки и узлов аденомиоза

Table 4. Initial ultrasound characteristics of the uterus and adenomyosis nodules

Характеристики	Контроль, n = 5		Группа 1, n = 12		Группа 2, n = 8	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
Наибольший линейный размер матки, см	11,0	8,8–13,2	10,8	9,8–11,8	14,4	12,9–15,8
Объем матки, см ³	656,5	243,9–1069,1	556,9	457,8–676,0	1402,6	1080,7–1724,4
Количество узлов аденомиоза	1,8	0,76–2,83	2,2	1,16–3,23	1	1–1
Наибольший линейный размер узла аденомиоза, см	5,0	2,8–7,6	4,6	3,9–5,3	8,4	6,9–9,8

Таблица 5. Динамика интенсивности болевого синдрома после лечения в сравниваемых группах

Table 5. Dynamics of pain syndrome intensity after treatment in the compared groups

Шкалы	Контроль, n = 5			Группа 1, n = 12			Группа 2, n = 8		
	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
VAS, дисменорея, см	66,6 ± 5,4	37,4 ± 3,2*	36,5 ± 3,2*	63,6 ± 4,4	29,6 ± 5,4*	8,5 ± 1,4**	80,6 ± 6,4	31,6 ± 5,4**	11,3 ± 2,6**
VAS, диспареуния, см	54,5 ± 3,5	41,1 ± 4,5	42,6 ± 5,8	58,3 ± 7,5	19,6 ± 3,2**	6,69 ± 1,4*	74,6 ± 5,4	53,2 ± 6,5**	22,6 ± 4,4**
VAS, ХТБ, см	58,3 ± 4,6	44,2 ± 3,1	42,1 ± 3,6	60,5 ± 5,8	21,4 ± 2,4**	8,2 ± 2,5**	76,9 ± 4,8	52,4 ± 6,4**	29,6 ± 4,5**
NRS, баллы	5,5 ± 1,7	4,1 ± 1,1	4,0 ± 1,1*	5,8 ± 1,4	2,7 ± 0,7**	0,9 ± 0,1**	7,98 ± 0,7	5,12 ± 1,4**	2,1 ± 0,9**
ВФВ, баллы	5,8 ± 1,8	3,9 ± 1,6*	4,0 ± 1,5*	6,0 ± 0,9	2,8 ± 0,6**	0,5 ± 0,2**	8,0 ± 0,8	4,9 ± 0,9**	2,6 ± 1,4**

* p < 0,05 достоверное отличие от группы контроля.

* p < 0,05 достоверное отличие внутри группы.

ление узла аденомиоза в первую очередь способствовало уменьшению интенсивности болевого синдрома во время менструации.

У пациенток 2-й группы через 3 мес. после комплексного лечения (лапароскопического удаления узлов аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий и приемом препарата диеногест) наблюдалось статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома по всем шкалам (VAS, дисменорея; VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS, ВФВ). При этом болевой синдром уменьшился до незначительного уже через 3 мес. после начала проведенного лечения. Спустя 6 мес. пациентки практически не замечали наличие незначительной боли.

У пациенток 3-й группы через 3 мес. после лапароскопического удаления узлов аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА и приемом препарата диеногест происходила трансформация интенсивности болевого синдрома из «сильного» в «умеренный» по шкалам VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS, ВФВ, а по шкале VAS, дисменорея из «сильного» в «слабый». Через 6 мес. после комплексного лечения происходило дальнейшее уменьшение интенсивности болевого синдрома до «незначительного» по всем шкалам (табл. 5).

В клиническом анализе крови у 24 пациенток выявлена постгеморрагическая анемия. У 20 пациенток после хирургического лечения с курсом терапии препаратором диеногест достоверно происходило более быстрое восстановление показателей гемоглобина спустя 3 и 6 мес. после лечения по сравнению с контрольной группой. Спустя 12, 24 мес. после лечения различия носили недостоверный характер (табл. 6).

В исследование были включены пациентки с отсутствием заболеваний печени и показателями аминотранс-

фераз в пределах референсных значений. За время исследования не было выявлено отклонений показателей печеночных ферментов от референсных значений.

Исходно было отмечено, что пациентки чувствовали себя растянутыми и расстроеными. При анализе качества жизни с помощью опросника ЕНР-30 после проведенного комплексного лечения пациентки 2-й и 3-й групп отметили более выраженную положительную динамику по сравнению с группой контроля.

Побочные реакции на препарат диеногест были выявлены у 1 пациентки в виде тошноты впервые 3 дня во время приема первой упаковки препарата. Индивидуальной непереносимости препарата в ходе исследования, а также осложнений при приеме препарата не отмечалось, все пациентки имели высокие баллы по шкале комплаентности и были удовлетворены терапией. Переносимость препарата пациентками хорошая, ни одна женщина в течение исследования не отказывалась от приема препарата.

Таблица 6. Динамика показателей гемоглобина у пациенток с постгеморрагической анемией M ± m (г/л)

Table 6. Dynamics of hemoglobin parameters in patients with posthemorrhagic anemia M ± m (g/l)

Сроки	Контроль, n = 5	Группа 1, n = 12	Группа 2, n = 8
До лечения	94 ± 8,9	100 ± 11,4	96 ± 9,6
3 мес.	105 ± 6,9	116 ± 6,4*	114 ± 6,7*
6 мес.	110 ± 5,9	126 ± 4,4*	120 ± 6,5*
12 мес.	110 ± 8,6	130 ± 6,6	123 ± 4,6
24 мес.	108 ± 6,4	128 ± 5,6	120 ± 3,5

* p < 0,05 достоверное отличие от группы контроля.

Отдаленные результаты исследований спустя 3, 6, 12, 24 мес. после лапароскопического удаления узлов аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий и временной баллонной ВПА и терапией препаратом диеногест не выявили рецидивы заболевания у 20 пациенток. У 2 (40%) пациенток контрольной группы выявлен рецидив заболевания спустя 24 мес. после проведенного лечения.

Рецидив заболевания оценивали при появлении новых узлов аденомиоза и возобновлении клинических симптомов в течение периода наблюдения.

В течение 24 мес. беременность наступила у 10 (50,0%) пациенток в исследуемых группах: 4 – самопроизвольно, 6 – с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и у 2 (40,0%) пациенток контрольной группы с применением ВРТ. У 2 (40,0%) пациенток после лапароскопического удаления узлов аденомиоза без терапии препаратом диеногест беременность наступила с применением ВРТ, но только лишь у одной пациентки закончилась родами. У 3 пациенток 2-й группы беременность наступила самопроизвольно, у 3 – путем ВРТ и у 5 (83,3%) закончилась своевременными оперативными родами. У 3 пациенток 3-й группы беременность наступила с помощью ВРТ, у 1 – самопроизвольно, причем оперативными родами закончилась у 3 (75,0%) женщин (табл. 7).

Беременных после хирургического лечения узловой формы аденомиоза следует относить к группе высокого риска акушерских и перинатальных осложнений. Наиболее частыми осложнениями во всех группах были угроза прерывания беременности – 6 (66,7%) и угроза преждевременных родов – 6 (66,7%), которые требовали стационарного лечения у каждой второй пациентки во всех группах (табл. 8).

Частота осложненного течения беременности не зависит от предшествующего метода лечения узловой формы аденомиоза, но зависит от назначения противорецидивной терапии. У 10 (50,0%) пациенток 2-й и 3-й групп, у которых наступила беременность, у 8 (80,0%) беременность завершилась своевременными родами, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата диеногест на репродуктивный прогноз.

На настоящее время не изучены в достаточной степени морфофункциональные особенности рубца на матке после удаления узлов аденомиоза, не существует достоверных методов диагностики состоятельности рубца на матке во время беременности, в особенности после таких оперативных вмешательств. В связи с этим отсутствуют научно обоснованные рекомендации о времени наступления беременности после операции на матке, ведении беременности и родов.

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

Таблица 7. Репродуктивная функция
Table 7. Reproductive function

Характеристики	Контроль, n = 5	Группа 1, n = 12	Группа 2, n = 8
Наступление беременности, n (%)	2 (40)	6 (50,0)* 3 (50,0) 2 (100)	4 (50,0)* 1 (25,0) 3 (75,0)
Неразвивающаяся беременность, выкидыши, n (%)	1 (50)	1 (16,7)	1 (25,0)
Роды, n (%)	1 (50)	5 (83,3)*	3 (75,0)*

* p < 0,05 достоверное отличие от группы контроля.

Таблица 8. Течение беременности

Table 8. The course of pregnancy

Осложнения во время беременности	Контроль, n = 5	Группа 1, n = 12	Группа 2, n = 8
Угроза прерывания беременности, n (%)	1 (100)	3 (60,0)	2 (66,7)*
Угроза преждевременных родов, n (%)	1 (100)	3 (60,0)*	2 (66,7)*
Анемия, n (%)	-	1 (20,0)	1 (33,3)
Презклампсия, n (%)	-	-	1 (33,3)
Фетоплацентарная недостаточность, n (%)	1 (100)	1 (20,0)	-

* p < 0,05 достоверное отличие от группы контроля.

Во время вскрытия полости матки при удалении узлов аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий накладывались трехрядные швы. При удалении узлов аденомиоза с временной баллонной окклюзией ВПА по методике Патент РФ на изобретение №2661701 ушивание дефектов миометрия проводили однорядными швами с использованием швовой системы V-lock, а также использовали дополнительные сквозные П-образные швы для лучшего сопоставления тканей [32]. По совокупности факторов 8 (88,9%) пациенткам проведено оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение в плановом порядке и 1 (11,1%) пациентке в экстренном порядке в связи с началом родовой деятельности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с современной тенденцией к планированию беременности в более позднем репродуктивном периоде увеличивается доля пациенток с гинекологической патологией, в том числе и с узловой формой аденомиоза. Среди всех причин женского бесплодия на долю аденомиоза приходится около 20–48%. Вторичное бесплодие при аденомиозе наблюдается в 4 раза чаще первично-го [18, 19]. Учитывая высокую частоту выявления заболевания и возрастающую потребность женщин в решении репродуктивных проблем, следует отметить, что органосохраняющее лечение при узловой форме аденомиоза является одним из сложных направлений гинекологии [17].

Предпочтительным доступом при проведении хирургического лечения больных аденомиозом является лапароскопический. При органосохраняющем лечении выполняется лапароскопическое иссечение узлов. После хирургического органосохраняющего лечения необходимо прове-

дение гормональной терапии, выбор которой определялся в зависимости от объема операции, возраста и репродуктивных планов пациентов [25–31, 22, 23, 36, 37]. В исследовании Л.Ю. Каракалис установлено, что использование гестагенов для прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза более предпочтительно в связи с достоверной нормализацией L-селектина (адгезивные молекулы) и снижением интенсивности по ВАШ проявлений альгоменореи и интенсивности диспареунии [38].

Проанализированы отдаленные результаты лапароскопического удаления узлов аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий и временной баллонной окклюзией ВПА у 20 пациенток, которым в послеоперационном периоде назначалась терапия препаратом Зафрилла. Установлено, что применение препарата Зафрилла в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме в течение 6 мес. после хирургического органосохраняющего лечения по поводу узловой формы аденомиоза привело к достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, B&B, что способствовало улучшению качества жизни пациенток на основании опросника EHP-30. В 24-недельном проспективном сравнительном исследовании В.Е. Радзинского установлено, что спустя 3 и 6 мес. после приема препарата Зафрилла 2 мг/сут у пациенток с различной выраженностью болевого синдрома при хронической тазовой боли, ассоциированной с наружным генитальным эндометриозом, происходило статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома по всем шкалам VAS, NRS, B&B.

Послеоперационное ведение пациенток подразумевает контрацепцию в течение 6–12 мес., оптимальным сроком наступления беременности является время 8–12 мес. после операции, что снижает риск несостоительности рубца на матке. После проведенного органосохраняющего хирургического лечения больных аденомиозом беременность разрешена через 6 мес. в случае, если полость матки не вскрывалась, и через 10–12 мес. – при вскрытии полости матки [17].

При отсутствии противорецидивной терапии у 15–21% пациенток в течение 6–12 мес. после операции отмечается рецидив заболевания, а при длительном наблюдении (через 5 лет) достигает свыше 50–55%, что является серьезным фактором риска репродуктивного прогноза. Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), эндометриоз, сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план долговременного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств³ [3, 35, 36, 39].

В нашем исследовании в течение 24 мес. наблюдения рецидивы заболевания не были зарегистрированы. Наступление беременности у 10 (50,0%) пациенток, закончившейся своевременными оперативными родами у 8 (80,0%), свидетельствует о благоприятном влиянии

препарата диеногест на репродуктивный прогноз у 8 (40%) из 20 пациенток после комплексного лечения (лапароскопическое удаление узлов аденомиоза и терапией препаратом Зафрилла). Согласно исследованию К.М. Джамалутдиновой, в течение 12–15 мес. после проведенного органосохраняющего лечения беременность наступила у 34 (44,7%) пациенток из 76: у 20 (58,8%) наступила самостоятельно и у 14 (41,2%) в результате программ ЭКО и ПЭ. У 5 из 106 пациенток произошли самоизъявленные выкидыши на сроке 10–16 нед. беременности, у 1 – неразвивающаяся беременность в сроке 5–6 нед. Беременность завершилась родами у 28 (36,8%) из 76 пациенток. Отмечена статистически значимая разница ($p < 0,01$) в меньшей частоте наступления беременности, завершившейся родами, в группе больных только с хирургическим лечением по сравнению с группой больных, получавших противорецидивную терапию в послеоперационном периоде (9 и 15 пациенток соответственно). При этом у 17 пациенток из 28 беременность наступила самостоятельно и у 11 в результате программ ЭКО и ПЭ [17]. Также в этом исследовании было отмечено, что ЭКО в анамнезе без достоверной разницы ($p > 0,05$) было у 5% пациенток с диффузной формой аденомиоза и у 13,3% пациенток с узловой формой заболевания. При этом достоверно большее число попыток ЭКО ($p < 0,001$) отмечено у больных диффузной формой аденомиоза и составило $4,7 \pm 0,4$ по сравнению с $1,9 \pm 0,2$ у больных узловой формой аденомиоза. Эффективность ЭКО оказалась достоверно выше ($p < 0,02$) у больных с узловой формой аденомиоза (у 10 из 12 пациенток, что составило 83,3% по сравнению с таковой у больных с диффузной формой аденомиоза – у 2 из 3 пациенток, что составило 66,7%) [17].

Несмотря на многочисленные исследования, вопросы ведения пациенток с внутренним эндометриозом остаются дискуссионными. Некоторые исследователи считают, что после проведения реконструктивно-пластика операций показано восстановительное лечение и применение физиотерапевтических средств. Хирургическое лечение повышает частоту наступления беременности. Кроме того, в ходе проведения лапароскопии в зависимости от интраоперационной ситуации можно предсказать вероятность наступления беременности у пациенток с аденомиозом. После хирургического лечения, использовать выжидательную тактику у пациенток с хорошим прогнозом или сразу переходить к процедурам ВРТ в случае неблагоприятного прогноза. По мнению ряда авторов, при сочетании аденомиоза с наружным генитальным эндометриозом и спаечным процессом области маточных труб, наличием трубно-перитонеального фактора бесплодия и низким овариальным резервом рекомендовано ВРТ [1, 3, 20, 22, 23, 33–35]. По мнению других авторов известно, что при бесплодии, связанном только с аденомиозом, больным необходимо изначально рекомендовать ЭКО, поскольку при внутреннем эндометриозе восстановление естественной fertильности с помощью гормонального или эндохирургического лечения представляется бесперспективным [40]. Хотя ЭКО может быть менее эффективным при эндометриозе, чем в случае других причин бесплодия.

³ ASRM Scientific Abstracts to be presented at the 74th Scientific Congress of the American Society for Reproductive Medicine; 2018:90.

плодия, следует иметь в виду, что его использование улучшает успех по сравнению с выжидательной тактикой [40]. Однако большинство исследователей придерживаются теории, что комплексный подход в лечение аденомиоза улучшает репродуктивный прогноз [17].

Оценка противорецидивной терапии после вмешательств позволяет прогнозировать течение послеоперационного подхода. Лапароскопическое удаление узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий и временной баллонной окклюзией ВПА остается приоритетным и наименее травматичным методом воздействия на ткани матки.

Положительное влияние указанных технологий в сочетании с комплексной терапией препаратом диеногест объясняет переход из стресса в антистрессорные реакции. Очевидно, что сам факт вмешательства – удаление узлов аденомиоза не приводит к устраниению причины заболевания, следовательно – не исключает вероятность рецидивов.

Индивидуальный подход с учетом возраста, состояния овариального резерва, хирургического лечения позволит выработать персональный подход для каждой fertильной женщины с целью достижения желанной беременности.

ВЫВОДЫ:

1. Установлено, что после комбинированного лечения: лапароскопического удаления узлов аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий и временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий

и назначением супрессивной терапии препаратом Зафрилла, через 3 мес. происходила трансформация интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, В_БВ на одну ступень, а через 6 мес. его уменьшение до незначительного ($p < 0,05$), что способствовало улучшению качества жизни пациенток на основании опросника ЕНР-30.

2. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Зафрилла с высокой комплаентностью, хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности, с целью снижения болевого синдрома, интенсивности менструальных выделений, предотвращения рецидивов заболевания на основании 24 мес. наблюдения.

3. Комплексный подход в лечении узловой формы аденомиоза, включающий лапароскопическое удаление узлов аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий и с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий, супрессивной терапией препаратом Зафрилла позволил реализовать репродуктивную функцию у 40% пациенток.

4. Выбор хирургического метода лечения узловой формы аденомиоза зависит прежде всего от репродуктивных планов, размеров и расположения узлов аденомиоза, а его отдаленные результаты от проведения комплексной противорецидивной терапии, независимо от выбранного метода.



Поступила / Received 29.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2022

Принята в печать / Accepted 13.09.2022

Список литературы / References

1. Меджидова А.М., Эседова А.Э. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом. *Исследование и практика в медицине*. 2017;4(4):89–98. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-10>.
Medzhidova A.M., Esedova A.E. Topical issues of diagnosis and treatment of infertility in women with internal genital endometriosis. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):89–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-10>.
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормономодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2011;17(6):66–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18948759>.
Adamyan L.V., Andreeva E.N. The role of modern hormone modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;17(6):66–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18948759>.
3. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кацвеладзе Е.В., Шустова В.Б., Цораева Ю.Р., Новгинов Д.С. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к сурьowej реальности. *Трудный пациент*. 2019;17(1–2):6–12. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Kavteladze E.V., Shustova V.B., Tsoraeva Yu.R., Novginov D.S. Endometriosis-associated infertility: from myths to harsh reality. *Difficult Patient*. 2019;17(1–2):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.
4. Ярмолинская М.И., Русина Е.И., Хачатуриян А.Р., Флорова М.С. Клиника и диагностика генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(5):4–21. <https://doi.org/10.17816/JOWD6554-21>.
Yarmolinskaya M.I., Rusina E.I., Khachatryan A.R., Florova M.S. Clinical picture and diagnosis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(5):4–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD6554-21>.
5. Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Гус А.И., Адамян Л.В. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза. *Акушерство и гинекология*. 2018;(1):29–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.29-34>.
Djamalutdinova K.M., Kozachenko I.F., Gus A.I., Adamyan L.V. Modern aspects of the pathogenesis and diagnosis of adenomyosis. *Akushерство и Гинекология (Russian Federation)*. 2018;(1):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.29-34>.
6. Щеголов А.И., Быков А.Г., Туманова У.Н., Павлович С.В. Эндометриоз и развитие опухолей. *Акушерство и гинекология*. 2016;(11):49–56. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56>.
Schegolev A.I., Bykov A.G., Tumanova U.N., Pavlovich S.V. Endometriosis and the development of tumors. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(11):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56>.
7. Exacoustos C., Brienza L., Giovanni A., Szabolcs B., Romanini M.E., Zupi E., Arduini D. Adenomyosis three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(4):471–479. <https://doi.org/10.1002/uog.8900>.
8. Salim R., Riris S., Saab W., Abramov M., Khadum I., Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(3):273–277. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.003>.
9. Saremi A., Bahrami H., Salehian P., Hakak N., Pooladi A. Treatment of adenomyectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):753–760. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.008>.
10. Унянян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Демура Т.А., Демура С.А. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(4):10–13. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Aktivnyi-i-neaktivnyi-adenomioz-voprosy-patogeneza-i-patogeneticheskoi-terapii.html>.
Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Demura T.A. et al. Active and inactive adenomyosis: issues of pathogenesis and pathogenetic therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(4):10–13. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Aktivnyi-i-neaktivnyi-adenomioz-voprosy-patogeneza-i-patogeneticheskoi-terapii.html>.
11. Горленко А.А., Чупрынин В.Д., Смольнова Т.Ю., Буракина Н.А. Клинические особенности и качество жизни пациенток с узловым и диффузным аденомиозом. *Медицинский совет*. 2021;(13):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76>.
Gorlenko A.A., Chuprynnin V.D., Smolnova T.Yu., Buralkina N.A. Clinical-anamnestic features and life quality of patients with nodular and diffuse adenomyosis. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(13):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76>.
12. Gordts S., Koninckx P., Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;108(6):872–885. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.036>.

13. Давыдов А.И., Пашков В.М., Шахламова М.Н. Аденомиоз: новый взгляд на старую проблему. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(2):59–66. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-2-59-66>. Davyдов А.И., Пашков В.М., Шахламова М.Н. Adenomyosis: a new look at an old problem. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016;15(2):59–66. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-2-59-66>.
14. Шкляр А.А., Адамян Л.В., Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Козаченко И.Ф., Гаврилова Т.Ю. Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза. *Проблемы репродукции*. 2015;21(1):74–79. <https://doi.org/10.17116/repro20152174-79>. Shklyar A.A., Adamyan L.V., Kogan E.A., Paramonova N.B., Kozachenko I.Ph., Gavrilova T.Yu. The clinical and morphological features of nodular and diffuse forms of adenomyosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(1):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20152174-79>.
15. Алексина А.Г., Петров Ю.А., Блесманович А.Е. Генитальный эндометриоз и репродуктивное здоровье женщины. *Главный врач юга России*. 2019;4(68):18–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39207418>. Alekhina A.G., Petrov Yu.A., Blesmanovich A.E. Genital endometriosis and women's reproductive health. *Chief Physician of the South of Russia*. 2019;4(68):18–21. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39207418>.
16. Graziano A., Lo Monte G., Piva I., Caserta D., Karner M., Engl B., Marci R. Diagnostic findings in adenomyosis a pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Pharmacol Sci*. 2015;19(7):1146–1154. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912572/>.
17. Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Шеголев А.И., Файзулина Н.М., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. Клинические наблюдения. *Акушерство и гинекология*. 2017;(9):86–94. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.86-94>. Dzhamalutdinova K.M., Kozachenko I.F., Schegolev A.I., Fayzullina N.M., Adamyan L.V. Clinical and morphological features of nodular and diffuse adenomyosis. *Akushersvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2017;(9):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.86-94>.
18. Campo S., Campo V., Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod BioMed Online*. 2012;24(1):35–46. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.10.003>.
19. Жигаленко А.Р., Каракалис Л.Ю., Папова Н.С. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(24):65–73. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-65-73>. Jhigalenko A.R., Karakalis L.Yu., Papova N.S. Clinicodiagnostic parallels in adenomyosis-related infertility. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(4):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-65-73>.
20. Miravet-Valenciano J.A., Rincon-Bertolin A., Vilella F., Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(3):187–192. <https://doi.org/10.1097/GCO.00000000000000173>.
21. Nagandla K., Idris N., Nalliah S., Sreeramareddy C.T., George S.R.K., Kanagasaki S. Hormonal treatment for uterine adenomyosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD011372. Available at: https://www.researchgate.net/publication/268217595_Hormonal_treatment_for_uterine_adenomyosis_Proto.
22. Чернуха Г.Е., Марченко Л.А., Гусев Д.В. Поиск оптимальных решений и перспектив тактики ведения пациенток с эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2020;(8):12–20. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.12-20>. Chernukha G.E., Marchenko L.A., Gusev D.V. Search for optimal solutions and revision of tactics for managing patients with endometriosis. *Akushersvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(8):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.12-20>.
23. Тихомиров А.Л. Первая линия гормонального лечения эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2021;(5):153–156. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.153-156>. Tikhomirov A.L. First-line hormonal treatment for endometriosis. *Akushersvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(5):153–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.153-156>.
24. Kang L., Gong J., Cheng Z., Dai H., Liping H. Clinical application and mid-term results of laparoscopic partial resection of symptomatic adenomyosis combined with uterine artery occlusion. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(2):169–173. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.12.003>.
25. Бирюкова Е.И., Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю. Аденомиоз: хирургический подход и репродуктивные исходы. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):30–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.30-34>. Biryukova E.I., Rukhlyada N.N., Krylov K.Yu. Adenomyosis: surgical approach and reproductive outcomes. *Akushersvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(5):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.30-34>.
26. Korczynski J., Sobkiewicz S. Adenomyosis. Diagnostic technique and treatment. *Ginekol Pol*. 2001;72(5):317–321. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11526766/>.
27. Morita M., Asakawa Y., Nakakuma M., Nakakuma M., Kubo H. Laparoscopic excision of myometrial adenomyomas in patients with adenomyosis uteri and main symptoms of severe dysmenorrheal and hypermenorrheal. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11(1):86–89. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60018-7](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60018-7).
28. Lohle P.N., De Vries J., Klazen C.A., Boekkooi P.F., Vervest H.A., Smeets A.J. et al. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis with or without uterine leiomyomas with the use of calibrated tris-acryl gelatin microspheres: midterm clinical and MR imaging follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(7):835–841. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.04.024>.
29. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: a surgical approach. *Fertility and infertility*. 2018;109(3):406–417. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.032>.
30. Цхай В.Б., Цыганкова Н.Ю. Современные методы оперативного лечения тяжелых форм аденомиоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;(2):22–31. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/1588_22.pdf. Tskhay V.B., Tsygankova N.Y. Contemporary methods of operative treatment of severe adenomyosis. *Siberian Medical Review*. 2016;(2):22–31 (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1588_22.pdf.
31. Цхай В.Б., Макаренко Т.А., Кельберг В.Г. Современные возможности органосохраняющих операций при распространенных формах аденомиоза. Первый опыт операции по методике Хисао Осады. *Status Praesents*. 2013;3(14):9–13. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2013/magazine/SP_14.pdf. Tskhai V.B., Makarenko T.A., Kelberg V.G. Modern possibilities of organ-preserving operations in common forms of adenomyosis. The first experience of the operation according to the method of Hisao Osada. *Status Praesents*. 2013;3(14):9–13. (In Russ.) Available at: https://praesens.ru/files/2013/magazine/SP_14.pdf.
32. Апресян С.В., Димитрова В.И., Папоян С.А., Слюсарева О.А., Квициаридзе Б.А. Способ лапароскопического лечения узловых форм аденомиоза. Патент на изобретение RU 2661701C1, 2018. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2661701C1/ru>. Aprasyan S.V., Dimitrova V.I., Papoyan S.A., Slyusareva O.A., Kvitsaridze B.A. *Method of laparoscopic treatment of nodular forms of adenomyosis*. Invention patent RU 2661701C1, 2018. (In Russ.) Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2661701C1/ru>.
33. Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н. Купирование хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом, прогестагенами нового поколения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;(3):6–10. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kupirovaniye-hronicheskoy-tazovoy-bolibuslovlennoy-adenomiozom-progestagenami-novogo-pokoleniya>. Orazov M.R., Chayka A.V., Nosenko E.N. Relief of chronic pelvic pain caused by adenomyosis with new generation progestogens. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;(3):6–10. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kupirovaniye-hronicheskoy-tazovoy-bolibuslovlennoy-adenomiozom-progestagenami-novogo-pokoleniya>.
34. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Духин А.О., Токтар Л.Р., Орехов Р.Е., Читанава Ю.С. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. *Трудный пациент*. 2020;18(4):34–40. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10028>. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Duhin A.O., Toktar L.R., Orehov R.E., Chitanava Yu.S. Effectiveness of complex therapy for pelvic pain associated with adenomyosis. *Difficult Patient*. 2020;18(4):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10028>.
35. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Бекурова М.А. Диспареуния как визитная карточка инфильтративных форм эндометриоза. *Трудный пациент*. 2021;(1):18–22. <https://doi.org/10.24412/2074-1995-2021-1-18-22>. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Bekulova M.A. Dyspareunia as a hallmark of infiltrative forms of endometriosis. *Difficult Patient*. 2021;(1):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2074-1995-2021-1-18-22>.
36. Дубровина С.О., Берлин Ю.Д., Гимбут В.С., Красильникова Л.В., Арешян К.А. Менеджмент эндометриозом. *Гинекология*. 2017;(4):30–35. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/menedzhment-endometriozom>. Dubrovina S.O., Berlin Yu.D., Gimbut V.S., Krasilnikova L.V. et al. Management of endometriomas. *Gynecology*. 2017;(4):30–35. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/menedzhment-endometriozom>.
37. Хилькевич Е.Г., Лиситсина О.И. Современные аспекты лечения эндометриоза. Применение диеногеста. *Медицинский совет*. 2017;(13):54–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-54-56>. Khilkevich E.G., Lisyitsyna O.I. Modern aspects of the treatment of endometriosis. The use of dienogest. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):54–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-54-56>.
38. Каракалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Пенжоян Г.А., Колесникова Н.В. Клинические и иммунологические изменения при лечении аденомиоза у пациенток с бесплодием. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(5):57–44. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-37-44>. Karakalis L.Yu., Jhigalenko A.R., Penjhyon G.A., Kolesnikova N.V. Clinical and immunological changes in treatment of adenomyosis in patients with infertility. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(5):57–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-37-44>.
39. Johnson N.P., Hummelshøj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1552–1568. <https://doi.org/10.1093/humrep/det050>.
40. Brosens I., Brosens J.J., Fusi L., Al-Sabbagh M., Kuroda K., Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(1):30–35. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.024>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Слюсарева О.А., Апресян С.В., Доброхотова Ю.Э.

Написание текста – Слюсарева О.А., Апресян С.В., Апресян С.С.

Сбор и обработка материала – Апресян С.В., Димитрова В.И., Папоян С.А., Хлынова С.А.

Обзор литературы – Слюсарева О.А., Апресян С.С.

Перевод на английский язык – Апресян С.С., Слюсарева О.А.

Анализ материала – Апресян С.В., Хлынова С.А.

Статистическая обработка – Маркаров А.Э., Слюсарева О.А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Апресян С.В., Доброхотова Ю.Э., Дмитрова В.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Slyusareva, Sergey V. Apresyan, Julia Eh. Dobrokhotova

Text development – Olga A. Slyusareva, Sergey V. Apresyan, Svetlana S. Apresyan

Collection and processing of material – Sergey V. Apresyan, Valentina I. Dimitrova, Simon A. Papoyan, Svetlana A. Khlyanova

Literature review – Olga A. Slyusareva, Svetlana S. Apresyan

Translation into English – Svetlana S. Apresyan, Olga A. Slyusareva

Material analysis – Sergey V. Apresyan, Svetlana A. Khlyanova

Statistical processing – Arnold Eh. Markarov, Olga A. Slyusareva

Approval of the final version of the article – Sergey V. Apresyan, Julia Eh. Dobrokhotova, Valentina I. Dimitrova

Информация об авторах:

Апресян Сергей Владиславович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>; sapresyan@mail.ru

Маркаров Арнольд Эдуардович, к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrokhotova@mail.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlinova@mail.ru

Димитрова Валентина Ивановна, к.м.н., заведующий гинекологическим отделением, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; dimitrovav@mail.ru

Папоян Симон Ашотович, к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; доцент кафедры госпитальной хирургии, доцент кафедры рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6207-4174>; 2209792@gmail.com

Слюсарева Ольга Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Апресян Светлана Сергеевна, студентка 5 курса лечебного факультета, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; s-apresyan@bk.ru

Information about the authors:

Sergey V. Apresyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Professor, Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow, 105203, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>; sapresyan@mail.ru

Arnold E. Markarov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Julia E. Dobrokhotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrokhotova@mail.ru

Svetlana A. Khlyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlinova@mail.ru

Valentina I. Dimitrova, Cand. Sci. (Med.), Head of Gynecology Department, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; dimitrovav@mail.ru

Simon A. Papoyan, Cand. Sci. (Med.), Head of Vascular Surgery Department, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Associate Professor, Department of Hospital Surgery; Associate Professor, Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6207-4174>; 2209792@gmail.com

Olga A. Slyusareva, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Svetlana S. Apresyan, Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; s-apresyan@bk.ru

Применение мио-инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников при вспомогательных репродуктивных технологиях

М.С. Титова¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-4476-0955>, titova.margo00@mail.ru

М.И. Колодина¹, <https://orcid.org/0000-0002-5478-5101>, kolodinamariauvanovna@mail.ru

А.С. Ляшенко², <https://orcid.org/0000-0002-0284-7649>, grobovaya98@mail.ru

Е.Н. Ляшенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-4350-5020>, helen.lyashen@mail.ru

¹ Институт «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

Резюме

Введение. В настоящее время рассматривается большое количество методов лечения женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Одним из новых подходов к терапии СПКЯ является лечение мио-инозитолом.

Цель работы – изучить влияние мио-инозитола на восстановление репродуктивной функции у женщин с СПКЯ при вспомогательных репродуктивных технологиях.

Материалы и методы. Нами был проведен систематический поиск и анализ научных работ в базах PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Google Scholar с использованием поисковых терминов «СПКЯ», «терапия мио-инозитолом» и «вспомогательные репродуктивные технологии при СПКЯ».

Результаты и обсуждение. В развитии СПКЯ в 30–40% случаев играют роль инсулинерезистентность и гиперандрогенез. Мио-инозитол, являющийся эндогенным метаболитом организма человека, участвует в синтезе инозитолфосфатных производных, которые необходимы для передачи сигнала от рецепторов инсулина, гонадотропин-рилизинг-гормона, лутеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона. Данное вещество способствует увеличению чувствительности к инсулину, что позволяет снизить гиперандрогенезию и улучшить менструальный цикл. Нами был проведен анализ литературы о применении мио-инозитола у женщин с СПКЯ при вспомогательных репродуктивных технологиях, так как он эффективен в нормализации функции яичников, улучшении качества ооцитов и эмбрионов при СПКЯ.

Заключение. Проанализированные исследования показывают улучшение функций яичников, качества яйцеклеток и эмбрионов на фоне приема мио-инозитола в его комбинации с другими препаратами. Однако необходим дальнейший анализ крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований для оценки беременности и живорождаемости, так как существуют источники, которые не подтверждают эффективность терапии мио-инозитолом.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, инсулинерезистентность, беременность, синдром овариальной дисфункции, метаболический синдром

Для цитирования: Титова М.С., Колодина М.И., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н. Применение мио-инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников при вспомогательных репродуктивных технологиях. *Медицинский совет*. 2022;16(16):50–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-50-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome in the application of auxiliary reproductive technologies

Margarita S. Titova¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-4476-0955>, titova.margo00@mail.ru

Maria I. Kolodina¹, <https://orcid.org/0000-0002-5478-5101>, kolodinamariauvanovna@mail.ru

Anastasiya S. Lyashenko², <https://orcid.org/0000-0002-0284-7649>, grobovaya98@mail.ru

Elena N. Lyashenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-4350-5020>, helen.lyashen@mail.ru

¹ Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia

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

Abstract

Introduction. A large number of treatments for women with PCOS are currently under consideration. Treatment with myo-inositol is one of the new approaches to the treatment of PCOS.

Aim. To study the effect of myo-inositol on the restoration of reproductive function in women with polycystic ovary syndrome using assisted reproductive technologies.

Materials and methods. We conducted a systematic search and analysis of scientific papers in PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, CyberLeninka and Google Scholar using the search PCOS, myo-inositol therapy and assisted reproductive technologies in PCOS terms.

Results and discussion. In the development of PCOS, insulin resistance and hyperandrogenism play a role in 30–40% of cases. Myo-inositol, which is an endogenous metabolite of the human body, is involved in the synthesis of inositol phosphate derivatives, which are necessary for signal transmission from insulin, GnRH, LH, FSH receptors. This substance helps to increase insulin sensitivity, which can reduce hyperandrogenism and improve the menstrual cycle. We analyzed the literature on the use of MI in women with PCOS with assisted reproductive technologies, since Myo-inositol is effective in normalizing ovarian function, improving the quality of oocytes and embryos in PCOS.

Conclusion. The studies we examined show improvements in ovarian function, oocyte and embryo quality in patients taking myo-inositol combined with other drugs. However, further examination of large multicenter, randomized, controlled studies are needed to evaluate pregnancy and live births, as there are sources that do not confirm the efficacy of myo-inositol therapy.

Keywords: assisted reproductive technologies, insulin resistance, pregnancy, ovarian dysfunction syndrome, metabolic syndrome

For citation: Titova M.S., Kolodina M.I., Lyashenko A.S., Lyashenko E.N. Use of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome in the application of auxiliary reproductive technologies. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(16):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-50-56>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенной эндокринологической патологией среди женщин в возрасте 15–49 лет [1–6]. Данное заболевание поражает такие эндокринные органы, как гипоталамус, гипофиз, яичники, кора надпочечников и поджелудочная железа [7]. На развитие СПКЯ оказывают влияние популяция и раса. Проживание женщины в сельской или городской местности также влияет на появление данной патологии [8–12].

В развитии СПКЯ в 30–40% случаев играют роль инсулинорезистентность и гиперандrogenия. Женщины с СПКЯ, которые имеют избыточную массу тела или ожирение, подвержены наибольшей вероятности развития бесплодия, андрогензависимой дермопатии (акне, гирсутизм, алопеция), нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа), дислипидемии, сердечно-сосудистой патологии, гиперпластических процессов эндометрия, нарушения психологического статуса, онкологических заболеваний репродуктивных органов [13–17].

Инсулинорезистентность оказывает влияние на увеличение выработки андрогенов клетками тела. Гипергликемия влияет на синтез в печени белка, играющего роль в связывании половых гормонов. Поэтому коррекция резистентности к инсулину является основой лечения СПКЯ.

Эндогенный метаболит мио-инозитол (MI) участвует в синтезе инозитолфосфатных производных, которые необходимы для передачи сигнала от рецепторов инсулина, гонадотропин-рилизинг-гормона (ГНРГ), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Тем самым данное вещество способствует увеличению чувствительности к инсулину, что позволяет снизить

гиперандrogenию и улучшить менструальный цикл. Есть большое количество информации о применении MI во вспомогательных репродуктивных технологиях у женщин с СПКЯ. На основе этих данных в статье будет сделан вывод об эффективности данной терапии.

Цель работы – изучить влияние MI на восстановление репродуктивной функции у женщин с СПКЯ при вспомогательных репродуктивных технологиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен систематический поиск и анализ научных работ в базах данных PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Google Scholar с использованием поисковых терминов «СПКЯ», «терапия мио-инозитолом» и «вспомогательные репродуктивные технологии при СПКЯ».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инозитол – это полиспирт, в состав которого входит 9 стереоизомеров (циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексол). Существует два стереоизомера, которые обладают пострецепторным эффектом инсулина – MI и D-хиро-инозитол (DCI). Наибольшее количество инозитола наблюдается в цитрусовых, дынях, злаковых, бобовых, кукурузе и орехах, а употребление растворимого кофе и алкоголя снижает кишечный биосинтез и всасывание инозитола [18, 19]. MI является эндогенным метаболитом человеческого организма, который влияет на функции органов, в том числе репродуктивной системы [20]. С помощью мембранных транспортных белков инозитола натрия происходит поглощение свободного инозитола клетками.

MI и DCI опосредуются некоторыми инозитол-фосфогликанами (IPG). Данные медиаторы трансформируются

таким образом, что становятся способными имитировать действие инсулина. Формируются два IPG: IPG-DCI (или IPG-P) и IPG-MI (или IPG-A). IPG-P активирует гликогенсинтазу напрямую и косвенно через фосфопротеинфосфатазу 1 (PP1). IPG-A вызывает прямое поглощение глюкозы, ингибирует цАМФ-протеинкиназу А (цАМФ – циклический аденоzinмонофосфат) и аденилатциклазу, что обеспечивает активацию PP1 [21]. Данные эффекты позволяют снизить уровень глюкозы в крови (инсулиноподобный эффект) независимо от сигнала, который проходит через receptor инсулина [21].

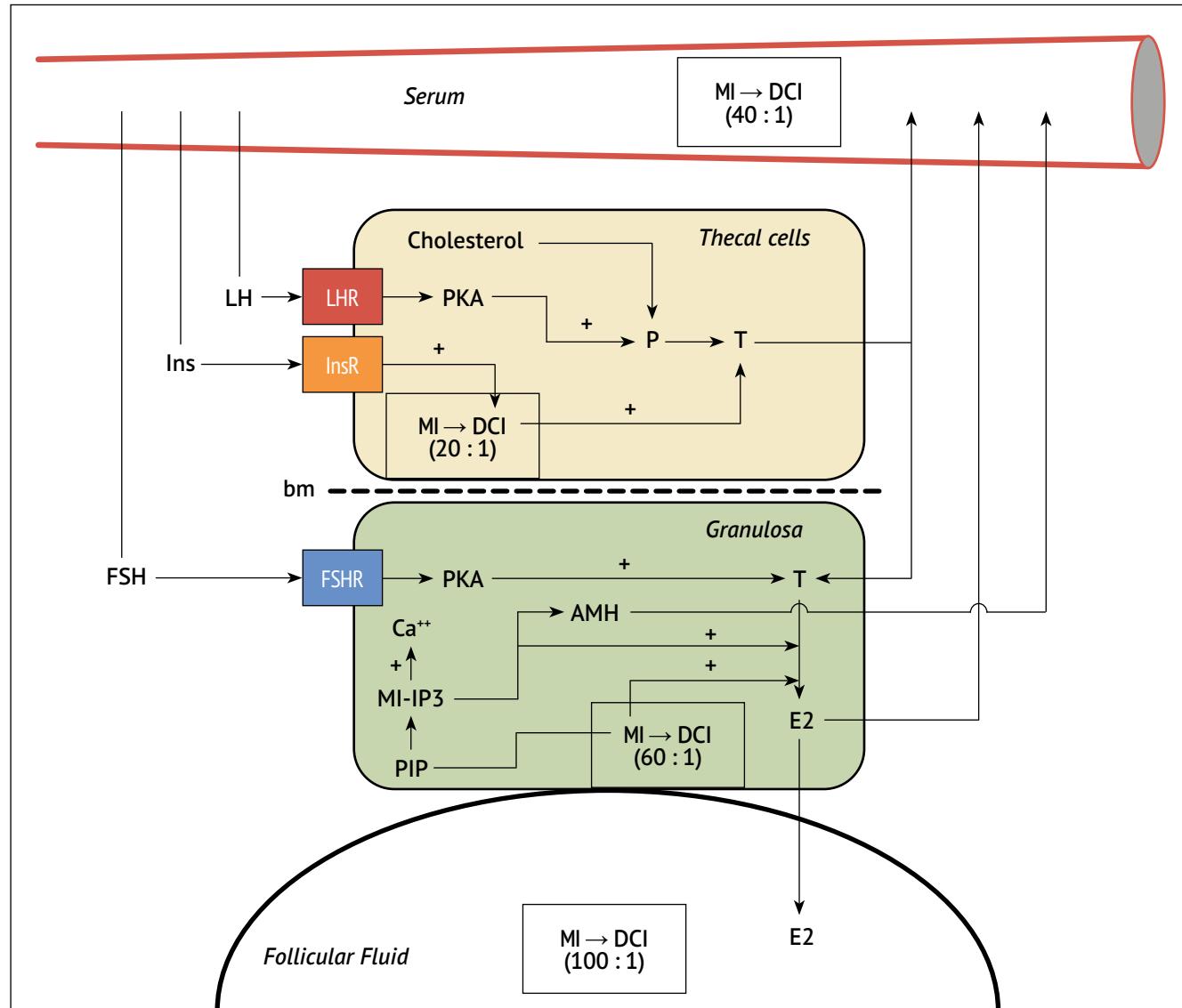
В яичнике DCI отвечает за избыточную выработку инсулинависимого тестостерона, а MI усиливает действие ФСГ через антимюллеров гормон. По результатам исследования MI был обнаружен в фолликулярной жидкости [22], что скорее всего связано с его влиянием на качество яйцеклеток и эмбрионов. Обычно соотношение MI/DCI составляет 100 : 1, тогда как при СПКЯ –

0,2 : 1 [23]. Когда концентрация MI снижается в фолликулярной жидкости (как в случае СПКЯ, где она уменьшается в 500 раз), активность эпимеразы увеличивается, что приводит к избытку DCI. Данное изменение влияет на повышение резистентности к инсулину и увеличению уровня ЛГ. При концентрации DCI выше предельного соотношения MI/DCI 70 : 1 в фолликулярной жидкости качество бластоцитов снижается. Наиболее эффективным соотношением MI/DCI для терапии СПКЯ является 40 : 1. Данный показатель позволяет восстановить менструальный цикл и овуляцию, повысить уровень прогестерона, глобулина, связывающего половые гормоны, и снизить уровень ЛГ, тестостерона и инсулина [24].

MI и его производные улучшают fertильность и работу репродуктивной системы за счет влияния на ГНРГ, ЛГ и ФСГ (рисунок). MI, влияя на соединительную ткань, принимает участие в физиологическом развитии эмбриона [25].

■ **Рисунок.** Роль мио-инозитола в яичниках

■ **Figure.** Role of myo-inositol in the ovaries



MI – мио-инозитол; DCI – D-хиро-инозитол; LHR – receptor лютеинизирующего гормона; PKA – протеинкиназа А; P – прогестерон; T – тестостерон; Ins – инсулин; InsR – receptor инсулина; bm – базальная мембрана; PIP – фосфоинозитид фосфат; IP3 – инозитидтрифосфат; AMH – антимюллеров гормон; E2 – эстрадиол; + – стимулирующее действие.

При СПКЯ формирование доминантного фолликула нарушается (фолликулярная остановка). Фолликулярная остановка – это результат отсутствия действия ФСГ (или) преждевременного действия ЛГ. Интраовариальные андрогены вызывают избыток фолликулов и повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови. Продукция андрогенов является неотъемлемым свойством тека-клеток, но их синтез увеличивается при избытке ЛГ и гиперинсулинозизме. У женщин с СПКЯ лечение метформином увеличивает чувствительность к инсулину и снижает уровень андрогенов, но в связи с побочными эффектами его применение ограничено. Исследования M.M. Zaccé et al. [26] и M. Minozzi et al. [27] показали, что МI приводит к снижению уровня ЛГ, андрогенов и инсулинорезистентности.

Таким образом, считается, что МI способен восстанавливать овуляторные менструальные циклы (особенно у женщин с ожирением и СПКЯ), но его влияние на частоту беременности сложно определить из-за недостаточного количества проведенных исследований, которые показали роль антимюллерова гормона в ингибировании фолликулярного ответа на ФСГ [28]. При этом гиперинсулинозизм повышает чувствительность фолликулов к ЛГ. МI отвечает за снижение ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, тестостерона и андростендиона. При индуцировании овуляции у женщин, страдающих СПКЯ с гиперинсулинозизмом, МI снижает риск мультифолликулярного развития.

Таким образом, МI снижает уровень андрогенов (тестостерона и андростендиона), корректирует соотношение ЛГ/ФСГ, нормализует менструальные циклы и индуцирует овуляцию, тем самым облегчая развитие беременности за счет адекватной продукции прогестерона лютеиновой фазы [29].

Исследована роль добавления МI и (или) DCI к лечению у женщин с СПКЯ, использующих вспомогательные репродуктивные технологии, для улучшения качества яйцеклеток, эмбрионов и увеличения шансов на беременность [30–32]. Однако недавний метаанализ с участием женщин с СПКЯ, проходящих процедуру интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), показал низкую эффективность применения МI [33]. МI повышает чувствительность поликистозных яичников к ГНРГ, приводя к снижению требуемых доз ФСГ: 500 МЕ по A.S. Laganà et al. [34], 327 МЕ по X. Zheng et al. [35]; тогда как при DCI наблюдается обратное (парадокс Карломаньо (G. Carlomagno et al. [36])), что снижает риск гиперстимуляции яичников. Отмечается улучшение качества и созревания яйцеклеток, увеличение скорости и качества развития эмбрионов [31]. T.T. Chiu et al. [22] продемонстрировали связь между количеством МI в фолликулярной жидкости и качеством ооцитов и эмбрионов у женщин с положительным ответом на терапию. Было восстановлено 60 фолликулов, 38 из них содержали зрелую яйцеклетку, которая затем была оплодотворена (группа А). А 22 содержали незрелую неоплодотворенную яйцеклетку (группа В). Объем фолликулов и концентрация МI были достоверно выше в группе А. Выявлены достоверные положительные корреляции между интрафолликулярной концентрацией МI и уровнем эстрадиола

в фолликулярной жидкости, скоростью дробления яйцеклетки, развитием эмбрионов [37].

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование A. Akbari Sene et al., в котором приняли участие 25 женщин с СПКЯ, разделенные на две группы. В первой группе пациентки получали 4 г МI и 400 г фолиевой кислоты в сутки. Вторая группа получала только фолиевую кислоту. В итоге качество ооцитов было выше в первой группе [38].

Следующий анализ A.S. Laganà et al. определял влияние МI среди женщин с СПКЯ при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) и ИКСИ. Они изучали суммарную дозу ГНРГ и продолжительность стимуляции с помощью МI и DCI у женщин с СПКЯ и без него. В результате этого исследования были получены данные об увеличении частоты беременности после предварительного лечения МI. Автор сообщает о снижении выкидышей на 27% [21, 34].

Но также были проведены исследования, где авторы не смогли сделать вывод о положительном влиянии МI у женщин с СПКЯ [33, 39, 40]. В исследованиях N. Mendoza et al. [33] с участием 1019 женщин с СПКЯ было выявлено незначительное улучшение качества яйцеклеток, эмбрионов и частоты беременности в результате применения МI. В итоге был сделан вывод о необходимости дальнейших исследований применения МI в разных дозах и продолжительности терапии. После этого данные авторы провели два других контролируемых рандомизированных двойных слепых параллельных групповых исследования [39, 40], в результате которых после 12-недельной терапии у женщин с СПКЯ, перенесших ИКСИ, было отмечено значительное увеличение частоты беременности и живорождения; положительное влияние на качество цитоплазмы яйцеклетки с соотношением 1,8 : 1, по сравнению с соотношением 20 : 1 [40]. На основании этого можно сделать вывод, что нет достаточного количества данных для точного определения необходимого соотношения МI и DCI для достижения наилучшего эффекта от терапии.

В метаанализ P. Bhide et al. [41] было объединено 18 исследований. Проводилась терапия с применением различных дозировок МI. Но нельзя точно сказать, как именно это лечение повлияло на беременность, так как в исследовании не учитывалось количество ооцитов, качество эмбрионов и наличие или отсутствие синдрома гиперстимуляции яичников.

В анализе Кокрейновской базы данных [42] было найдено 11 исследований, в которых сообщалось об участии 1472 женщин с СПКЯ и ЭКО. В итоге не получилось достоверно доказать эффективность применения МI по сравнению с плацебо, инсулинсensибилизирующими и индукционными агентами овуляции для женщин с СПКЯ, проходящих предварительное лечение до ЭКО. После всех исследований невозможно утверждать, что лечение МI увеличивает шансы забеременеть и родить ребенка, и есть сомнения в снижении частоты выкидышей при проведении лечения МI.

Проведено рандомизированное контролируемое исследование E. Raffone et al. [43], включающее

120 женщин, в котором 60 пациенток получали МИ по 4 г в сутки и фолиевую кислоту по 400 мкг в сутки, а 60 других – 1500 мг в сутки метформина. Если беременность не наступала, тогда добавлялся рекомбинантный ФСГ (рФСГ) 375 ЕД/сут в течение 3 циклов. При приеме метформина у 15% произошла овуляция и у 18,3% самопроизвольная беременность. 42 женщины получали рФСГ, и частота беременности у них составила 26,1%. В группе с МИ у 65% произошла овуляция, у 30% – самопроизвольная беременность. 38 женщин получали рФСГ, и результат составил 28,9%. Из этого исследования мы можем сделать вывод, что МИ более эффективен, чем метформин.

Рандомизированное контролируемое исследование A. Agrawal [44] включало 120 женщин, из которых 60 получали метформин в суточной дозировке 1500 мг и МИ 1,8 г в сутки, тогда как другие 60 женщин получали метформин 1500 мг в сутки на протяжении 3 мес.

По данным исследования рождаемость при применении метформина в сочетании МИ составила 55%, а при

применении только метформина – 26,6%. Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что комбинация препаратов имеет большую эффективность.

ВЫВОДЫ

Ряд исследований показывают нам улучшение функций яичников, качества яйцеклеток и эмбрионов на фоне приема МИ и его комбинации с другими препаратами. Но нужен дальнейший анализ крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований для оценки беременности и живорождаемости, так как есть источники, которые не доказывают эффективность терапии МИ. Следует отметить, что, несмотря на неоднозначные исследования, МИ является безопасным и эффективным препаратом в стандартной дозировке при лечении СПКЯ у женщин. 

Поступила / Received 02.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2022

Принята в печать / Accepted 18.08.2022

Список литературы / References

- Azziz R, Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745–2749. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>.
- Yildiz B.O., Bozdag G., Yapici Z., Esinler I., Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3067–3073. <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>.
- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(3):251–268. <https://doi.org/10.1111/cen.13795>.
- Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6–15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>.
- Lizneva D., Kirubakaran R., Mykhalchenko K., Suturina L., Chernukha G., Diamond M.P., Azziz R. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;106(6):1510–1520.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121>.
- Belenka L.V., Lazareva L.M., Walker W., Lizneva D.V., Suturina L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2019;71(3):211–223. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04404-6>.
- Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016;(3):116–129. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129>.
Sosnova E.A. Polycystic ovary syndrome. V.F. Snegirev Archives of *Obstetrics and Gynecology.* 2016;(3):116–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129>.
- Deswal R., Nanda S., Ghulaut V.S., Roy P.S., Dang A.S. Cross-sectional study of the prevalence of polycystic ovary syndrome in rural and urban populations. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(3):370–379. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12893>.
- Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28–38.e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>.
- Wolf W.M., Wattick R.A., Kinkade O.N., Olfert M.D. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11):2589. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112589>.
- Knochenhauer E.S., Key T.J., Kahsar-Miller M., Waggoner W., Boots L.R., Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3078–3082. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5090>.
- Артымук Н.В., Тачкова О.А. Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(1):17–22. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22>.
Artymyuk N.V., Tachkova O.A. New about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(1):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22>.
- Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415–1426. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCP2>.
- Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Legro R.S. et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>.
- Carvalho M.J., Subtil S., Rodrigues Â., Oliveira J., Figueiredo-Dias M. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:125–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.011>.
- Meczekalski B., Pérez-Roncero G.R., López-Baena M.T., Chedraui P., Pérez-López F.R. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(4):289–293. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1730794>.
- Wen Y., Wu X., Peng H., Li C., Jiang Y., Su Z. et al. Breast cancer risk in patients with polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(3):799–806. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05973-z>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;1(1):88–95. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95>.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Tetruashvili N.K. Roles of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of in vitro fertilization techniques. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;1(1):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95>.
- Воронцова А.В., Гаспарян С.А., Громова О.А., Джобава Э.М., Киселева Е.Ю., Коротких И.Н. и др. Заключение совещания экспертов 'Обоснование применения средств на основе инозитола у пациенток с нарушениями менструального цикла'. *Проблемы репродукции.* 2020;26(1):44–54. <https://doi.org/10.17116/repro20202601144>.
Vorontsova A.V., Gasparyan S.A., Gromova O.A., Dzhobava M., Kiseleva E.Yu., Korotkikh I.N. et al. The conclusion of the Expert Council 'The product rationale based on inositol for use by patients with menstrual irregularities'. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(1):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20202601144>.

20. Miñambres I., Cuixart G., Gonçalves A., Corcoy R. Effects of inositol on glucose homeostasis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1146–1152. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.957>.
21. Laganà A.S., Garzon S., Casarin J., Franchi M., Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):768–780. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.001>.
22. Chiu T.T., Rogers M.S., Law E.L., Britton-Jones C.M., Cheung L.P., Haines C.J. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod.* 2002;17(6):1591–1596. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1591>.
23. Unfer V., Carluomagno G., Rizzo P., Raffone E., Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(4):452–457. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21608442>.
24. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5512–5521. https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18223.
25. Громова О.А., Гончарова Е.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Керимкулова Н.В. Перспективы использования мио-инозита в предгравидарной подготовке женщин с поликистозом яичников и инсулино-резистентностью. *Гинекология.* 2014;16(1):58–65. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28298>.
- Громова О.А., Гончарова Е.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Керимкулова Н.В. Myo-inositol pregravidal training use prospects in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Gynecology.* 2014;16(1):58–65. (In Russ.) Available at: [https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28298/](https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28298).
26. Zucchini M.M., Caputo L., Filippis S., Zucchini G., Dindelli M., Ferrari A. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(8):508–513. <https://doi.org/10.1080/09513590903015544>.
27. Minozzi M., D'Andrea G., Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(4):579–582. [https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2008.060248-9](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2008.060248).
28. Merviel P., Bouée S., Ménard M., Le Martelot M.T., Roche S., Lelièvre C. et al. Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017;45(11):623–631. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.10.001>.
29. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P., De Santis L., Fusi F., Brigante C. et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(12):700–703. <https://doi.org/10.1080/09513590701672405>.
30. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P., Fusi F., Occhi F., De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1750–174. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.088>.
31. Colazanari S., Treglia M., Najjar R., Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(6):1405–1411. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2855-3>.
32. Pacchiarotti A., Carluomagno G., Antonini G., Pacchiarotti A. Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(1):69–73. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1101444>.
33. Mendoza N., Pérez L., Simoncini T., Genazzani A. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(5):529–535. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.07.005>.
34. Laganà A.S., Vitagliano A., Noventa M., Ambrosini G., D'Anna R. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):675–684. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4861-y>.
35. Zheng X., Lin D., Zhang Y., Lin Y., Song J., Li S., Sun Y. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e8842. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008842>.
36. Carluomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2515–2516. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.027>.
37. Chiu T.T., Rogers M.S., Britton-Jones C., Haines C. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod.* 2003;18(2):408–416. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg113>.
38. Akbari Sene A., Tabatabaei A., Nikniaz H., Alizadeh A., Sheibani K., Mortezapour Alisaraie M. et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(6):1701–1707. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05111-1>.
39. Mendoza N., Diaz-Ropero M.P., Aragon M., Maldonado V., Llaneza P., Lorente J. et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(8):695–700. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576620>.
40. Mendoza N., Galan M.I., Molina C., Mendoza-Tesarik R., Conde C., Mazheika M. et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(5):398–401. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1681959>.
41. Bhide P., Pundir J., Gudi A., Shah A., Homburg R., Acharya G. The effect of myo-inositol/di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(10):1235–1244. <https://doi.org/10.1111/aogs.13625>.
42. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Hodgson R., Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD012378. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012378.pub2>.
43. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(4):275–280. <https://doi.org/10.3109/09513590903366996>.
44. Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G., Khadgawat R., Vanamail P., Kriplani A. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(6):511–514. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1549656>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Титова М.С., Колодина М.И.

Написание текста – Титова М.С., Колодина М.И.

Обзор литературы – Титова М.С., Колодина М.И.

Перевод на английский язык – Титова М.С., Колодина М.И.

Анализ материала – Титова М.С., Колодина М.И.

Редактирование – Титова М.С., Колодина М.И., Ляшенко Е.Н.

Утверждение окончательного варианта статьи – Ляшенко Е.Н., Ляшенко А.С.

Contribution of authors:

Concept of the article – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina

Text development – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina

Literature review – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina

Translation into English – Margarita S. Titova, María I. Kolodina

Material analysis – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina

Editing – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina, Elena N. Lyashenko

Approval of the final version of the article – Elena N. Lyashenko, Anastasia S. Lyashenko

Информация об авторах:

Титова Маргарита Сергеевна, студентка 4-го курса 2-го медицинского факультета, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; titova.margo00@mail.ru

Колодина Мария Ивановна, студентка 5-го курса 2-го медицинского факультета, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; kolodinamariauvanovna@mail.ru

Ляшенко Анастасия Сергеевна, студентка 6-го курса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; grobovaya98@mail.ru

Ляшенко Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; helen.lyashen@mail.ru

Information about the authors:

Margarita S. Titova, 4th Year Student of the 2nd Faculty of Medicine, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; titova.margo00@mail.ru

Maria I. Kolodina, 5th Year Student of the 2nd Faculty of Medicine, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; kolodinamariauvanovna@mail.ru

Anastasia S. Lyashenko, 6th Year Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Avenue, St Petersburg, 195067, Russia; grobovaya98@mail.ru

Elena N. Lyashenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; helen.lyashen@mail.ru

Вульвовагинальный кандидоз у женщин репродуктивного возраста: иммунологические аспекты современных алгоритмов обследования и лечения

Ю.Э. Доброхотова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7830-2290>, pr.dobrohotova@mail.ru

А.Х. Карапашева, <https://orcid.org/0000-0003-3410-2059>, kar.albina@gmail.com

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

Резюме

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) является наиболее распространенным гинекологическим заболеванием среди женщин репродуктивного возраста. Он существенно снижает качество жизни и может стать одной из причин развития воспалительных осложнений, в том числе при беременности и родах. Инфекционно-воспалительный процесс при ВВК, как правило, локализован в поверхностных слоях эпителия влагалища. При этом задействован весь комплекс иммунологической защиты: отмечена роль комплемента, Т-лимфоцитов, NK-клеток. Особое значение среди иммунных факторов принадлежит интерферону- γ , который способен ограничивать размножение грибов *Candida* на ранних стадиях инфекции, стимулируя иммунный ответ. Это обусловлено тем фактом, что интерферон- γ является наиболее сильным стимулятором эффекторных функций макрофагов (микробоцидной активности, продукции цитокинов), повышает экспрессию молекул комплексов гистосовместимости MHC I и MHC II, а также молекул адгезии на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость эндотелия. Таким образом, скорость развития и тяжесть течения патологического процесса зависят от состояния защитных сил организма. Усилинию адгезивных свойств дрожжевых грибов может способствовать применение антибиотиков, глюкокортикоидов и цитостатиков, а также лучевая терапия. Выбор лечения ВВК должен основываться на результатах комплексной диагностики с учетом формы и факторов риска развития заболевания. Локальное нарушение иммунитета, обусловленное врожденными качествами эпителиоцитов влагалища, в настоящее время является одним из наиболее значимых факторов риска развития ВВК. Этим объясняется и наличие достаточного количества препаратов для этиотропной терапии, что не влияет на частоту его рецидивирования. Применение локальных иммуномодуляторов является весьма обнадеживающим методом преодоления терапевтических неудач в комплексном лечении генитального кандидоза.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, диагностика, медикаментозная терапия, иммуномодулирующая терапия

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Карапашева А.Х. Вульвовагинальный кандидоз у женщин репродуктивного возраста: иммунологические аспекты современных алгоритмов обследования и лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(16):57–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-57-61>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vulvovaginal candidiasis in women of reproductive age: immunological aspects of modern algorithms for examination and treatment

Yulia E. Dobrohotova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7830-2290>, pr.dobrohotova@mail.ru

Albina Kh. Karanashova, <https://orcid.org/0000-0003-3410-2059>, kar.albina@gmail.com

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

Abstract

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is the most common gynaecological disease among women of reproductive age. It significantly reduces the quality of life and can be one of the causes of inflammatory complications, including during pregnancy and childbirth. Infectious and inflammatory process in VVC, as a rule, is localized in the superficial layers of the vaginal epithelium. The entire immunological defense complex is involved: the role of complement, T-lymphocytes, NK-cells is noted. Of particular importance among immune factors is interferon- γ , which is able to limit the reproduction of *Candida* fungi in the early stages of infection by stimulating the immune response. This is due to the fact that interferon- γ is the strongest stimulator of effector functions of macrophages (microbicidal activity, cytokine production), increases the expression of histocompatibility molecules MHC I and MHC II, as well as adhesion molecules on endothelial cells, increasing endothelial permeability. Thus, the rate of development and severity of the pathological process depend on the state of the body's defenses. The use of antibiotics, glucocorticoids and cytostatics, as well as radiation therapy can enhance the adhesive properties of yeast fungi. The choice of treatment for VVC should be based on the results of a comprehensive diagnosis, taking into account the form and risk factors of the disease. Local immunity impairment due to the innate quality of the vaginal epitheliocytes is currently one of

the most significant risk factors for the development of VVC. This also explains the availability of sufficient drugs for etiopathic therapy, which does not affect its recurrence rate. The use of topical immunomodulators is a very promising method of overcoming the therapeutic failures in the complex treatment of genital candidiasis.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, diagnosis, drug therapy, immunomodulatory therapy

For citation: Dobrochotova Yu.E., Karanashova A.Kh. Vulvovaginal candidiasis in women of reproductive age: immunological aspects of modern algorithms for examination and treatment. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-57-61>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – воспалительное заболевание вульвы и слизистой влагалища, обусловленное дрожжеподобными грибами рода *Candida spp.*, являющимися условно-патогенными микроорганизмами, тропными к тканям, содержащим в большом количестве гликоген. Возбудителями являются *Candida albicans* (встречается у 90% больных) и *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, *C. famata*) – НАС, которая имеет большее значение при рецидивирующем течении ВВК у инфицированных вирусом иммунодефицита человека, пациенток с эндокринными заболеваниями и женщин после лучевой терапии.

ВВК является наиболее распространенным гинекологическим заболеванием среди женщин репродуктивного возраста [1]. Так, у 70–75% из них в течение жизни диагностируют хотя бы один эпизод острого (неосложненного) генитального кандидоза, при этом у 5–10% заболевание переходит в осложненную (рецидивирующую) форму, для лечения которой требуются специальные терапевтические мероприятия. На долю неосложненного (острого) ВВК приходится до 80–90% случаев, а рецидивирующего ВВК – 10–20% [2].

Патогенез ВВК сложен и зависит от множества экзогенных и эндогенных факторов. Инфекционно-воспалительный процесс чаще всего локализован в поверхностных слоях эпителия влагалища. При развитии инфекции установлено участие всего комплекса иммунологической защиты: отмечена роль комплемента, Т-лимфоцитов, NK-клеток. Особое значение среди иммунных факторов принадлежит интерферону- γ , который способен ограничивать размножение грибов рода *Candida* на ранних стадиях инфекции, стимулируя иммунный ответ. Последнее обусловлено тем фактом, что интерферон- γ является наиболее сильным стимулятором эффекторных функций макрофагов (микроцидной активности, продукции цитокинов), повышает экспрессию MHC I и MHC II, а также молекул адгезии на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость эндотелия [3–6]. Таким образом, скорость развития и тяжесть течения патологического процесса зависят от состояния защитных сил организма.

Усилиению адгезивных свойств дрожжевых грибов может способствовать применение антибиотиков, глюкокортикоидов и цитостатиков, а также лучевая терапия. Высокой адгезией обладают *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, более низкой – *C. glabrata*, *C. krusei*. Патогенные механизмы НАС изучены хуже, чем *Candida albicans*. Известно, что иммунные механизмы защиты не

столь эффективны в отношении *C. glabrata*. Все виды НАС в той или иной степени резистентны и недостаточно восприимчивы к низким дозам азоловых противогрибковых средств, являющихся препаратами выбора первой линии, что в дальнейшем делает лечение неэффективным.

Имеющиеся сложности в диагностике и лечении ВВК существенно снижают качество жизни и могут явиться одной из причин развития воспалительных осложнений, в том числе при беременности и родах [7, 8], поэтому многочисленные рекомендации акушеров-гинекологов разных стран направлены на оптимизацию алгоритмов обследования и лечения генитального кандидоза.

ФАКТОРЫ РИСКА ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

К эндогенным факторам относят:

- нарушение местного иммунитета, причиной которого может быть врожденная патология качества эпителиоцитов влагалища;
- эндокринные заболевания, такие как сахарный диабет, нарушение жирового обмена, заболевания щитовидной железы и др. [2];
- сопутствующие гинекологические заболевания.

К экзогенным факторам относят:

- прием антибиотиков, глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, а также лучевую терапию;
- нарушение терморегуляции и влажности в области наружных половых органов и во влагалище, в том числе при ношении синтетического белья и использовании гигиенических прокладок [8];
- применение внутриматочных средств, спермицидов, влагалищных диафрагм, спринцевание с антисептиками.

В свою очередь, причины формирования рецидивирующего ВВК до конца не изучены, так как заболевание может диагностироваться у женщин без факторов риска.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По частоте эпизодов заболевания различают две клинические формы ВВК:

- острый;
- рецидивирующий (хронический), характеризующийся не менее 4 обострениями заболевания в течение 12 мес.

В классификации, предложенной в Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 (Руководство по лечению заболеваний, передающихся половым путем, 2015) [8], различают:

- неосложненный ВВК (впервые выявленный или спорадический) – менее 4 обострений заболевания в год, вызванный *C. albicans*, характеризуется умеренными клиническими проявлениями у пациенток без сопутствующих факторов риска, сопровождающимися подавлением иммунитета;
- осложненный (рецидивирующий) ВВК характеризуется выраженным клиническими проявлениями у пациенток с факторами риска, ассоциированными со снижением иммунитета и, вероятно, вызванными возбудителем инфекции *C. non-albicans* с частотой эпизодов заболевания 4 раза в год и более.

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

ВВК у взрослых не передается половым путем и не относится к инфекциям, передающимся половым путем, но не исключает возможность возникновения кандидозного баланопостита у мужчин (половых партнеров женщин с ВВК).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Симптомы и признаки ВВК не являются патогномоничными, хотя заболевание имеет типичную клинику.

Субъективные признаки:

- зуд, жжение во влагалище и вульве;
- болезненность во влагалище;
- выделения творожистого характера;
- дисpareуния;
- дизурия.

Объективные признаки:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки;
- наличие беловатых налетов;
- трещины кожных покровов и слизистых в области вульвы, задней спайки и перианальной области;
- сухость, атрофия, лихенификация в области поражения с беловатыми выделениями из влагалища при рецидивирующем ВВК.

ОСЛОЖНЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

- распространение патологического процесса на мочевыделительную систему (уретрит, цистит);
- ВВК является фоновым заболеванием и может приводить к увеличению частоты осложнений течения беременности, увеличивая риск антеградного инфицирования плода (плацентиты, хорионамниониты). Кандидоз плода может привести к его внутриутробной гибели и преждевременным родам.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ

1. Оценка жалоб и анамнестических данных.
2. Проведение осмотра наружных половых органов, стенок влагалища и шейки матки в зеркалах.

3. Исследование микрофлоры половых путей.
4. Бактериологическое (культуральное) исследование отделяемого из влагалища и вульвы с определением чувствительности к антибиотикам (выявление возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам).

5. Обследование содержимого влагалища и цервикального канала на вирусные, бактериальные, протозойные агенты методом полимеразной цепной реакции.
6. Консультация других специалистов (эндокринолога, гастроэнтеролога, инфекциониста) по показаниям.

Если нет клинических симптомов ВВК, обследование на *Candida spp.* не проводится. Диагностика должна сочетать клинические симптомы и данные лабораторного обследования по выявлению возбудителя заболевания.

Дифференцировать генитальный кандидоз необходимо с бактериальными, протозойными, вирусными инфекциями, дерматозами и аллергическими реакциями. При этом ВВК может сочетаться с перечисленной патологией.

ЛЕЧЕНИЕ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Терапия показана при наличии клинической картины заболевания и положительных результатов лабораторных исследований на *Candida spp.* Следует учитывать, что 10–20% женщин могут являться бессимптомными носителями *Candida spp.* Профилактическое лечение половых партнеров не показано, так как оно не уменьшает частоту рецидивов урогенитального кандидоза [9].

При лечении острого ВВК препаратами выбора первой линии являются антимикотические средства местного действия. Однако, по данным клинических исследований, эффективность однократного применения флуконазола 150 мг и интравагинального лечения азолами сопоставима по результатам [10, 11]. Местное лечение включает один из препаратов: натамицин (вагинальные суппозитории по 100 мг 1 раз в сутки 6 дней); клотrimазол (вагинальные таблетки по 200 мг 1 раз в сутки 3 дня или по 100 мг 1 раз в сутки 7 дней); клотrimазол (крем 1% 5 г интравагинально 1 раз в сутки 7–14 дней); итраконазол (вагинальные таблетки по 200 мг 1 раз в сутки 10 дней); миконазол (вагинальные суппозитории по 100 мг 1 раз в сутки 7 дней); бутоконазол (крем 2% 5 г интравагинально 1 раз в сутки).

Симптоматика заболевания исчезает чаще всего через 2–3 дня от начала лечения, а эрадикация возбудителей – через 4–7 дней [12].

При выраженных симптомах вульвовагинита (эрите́ма вульвы, отек, изъязвления, образование трещин на слизистой вульвы и влагалища) показано увеличение длительности местной терапии препаратами группы азолов до 10–14 дней или дозировки флуконазола (150 мг перорально дважды через 72 ч) [10, 13]. Данная мера позволяет улучшить результаты лечения, но не оказывает влияния на частоту рецидивов заболевания.

Лечение рецидивирующего ВВК (≥ 4 симптомных эпизодов год), вызванного *Candida spp.*, чувствительных к азоловым препаратам, проводится в два этапа. На пер-

вом этапе купируют симптомы обострения заболевания. Для этого назначают местно азольные препараты курсом до 14 дней или флуконазол 150 мг перорально 3 раза с интервалом в 72 ч [10, 13]. Если возбудителем ВВК является *C. non-albicans*, терапию проводят натамицином 100 мг интравагинально в течение 6–12 дней [13]. При достижении клинического эффекта и элиминации возбудителя на втором этапе назначают поддерживающую терапию в течение 6 мес. С целью профилактики рецидивов ВВК используют один из препаратов: клотrimазол 500 мг вагинально 1 раз в неделю; натамицин в суппозиториях по 100 мг вагинально 1 раз в неделю; флуконазол 150 мг перорально 1 раз в неделю.

Однако наличие достаточного количества препаратов для этиотропной терапии ВВК [14] не влияет на частоту рецидивирования и может говорить о том, что применение локальной иммунокоррекции является весьма обнадеживающим методом преодоления терапевтических неудач [15–18]. Поэтому противорецидивная терапия ВВК должна включать пролонгированное назначение антимикотических, иммуномодулирующих препаратов, а также системное и топическое применение пробиотиков для поддержания микрофлоры влагалища и нормализации локального иммунного статуса.

В качестве иммунотерапии хорошо зарекомендовал себя иммуномодулятор нового поколения «Гепон» (ОАО «Авексима»)¹, который применяется в составе комбинированной терапии при лечении инфекций слизистых оболочек и кожи, вызванных грибами *Candida*. Он снижает интенсивность воспаления (покраснение, отек, зуд, жжение и боль) и оказывает иммуномодулирующее и противови-

¹ Avexima. Гепон. Режим доступа: <https://avexima.ru/medicines/gepon>.

ральное действие, вызывая продукцию интерферонов α и β , мобилизуя и активируя макрофаги, ограничивая выработку провоспалительных цитокинов. Препарат стимулирует продукцию антител к различным антигенам инфекционной природы, увеличивает содержание CD4 $^{+}$ Т-лимфоцитов и NK-клеток, повышает функциональную активность нейтрофилов и CD8 $^{+}$ Т-клеток, защищая организм от бактерий, вирусов и грибов, подавляя репликацию вирусов. Гепон оказывает противовоспалительный эффект в течение 1–2 дней после применения. Используется местно во влагалище в виде спринцеваний или на тампоне 0,02% раствором 1 раз в три дня №3. Для получения необходимого количества препарата 2 мг сухого вещества растворяют в 10,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор лечения ВВК должен основываться на результатах комплексной диагностики с учетом формы и факторов риска развития заболевания. Локальное нарушение иммунитета, обусловленное врожденными качествами эпителиоцитов влагалища, в настоящее время является одним из наиболее значимых факторов риска развития ВВК. Этим объясняется и наличие достаточного количества препаратов для этиотропной терапии, что не влияет на частоту его рецидивирования. Применение локальных иммуномодуляторов является весьма обнадеживающим методом преодоления терапевтических неудач в комплексном лечении генитального кандидоза.

Поступила / Received 19.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022
Принята в печать / Accepted 15.08.2022



Список литературы / References

- Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Лечение инфекционных заболеваний влагалища. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(15):1108–1110. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie_infekcionnyh_zabolevaniy_vlagalischya. Dobrokhотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Treatment of vaginal infectious diseases. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2017;25(15):1108–1110. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie_infekcionnyh_zabolevaniy_vlagalischya.
- Веселов А.В. Системные антимикотики: состояние и перспективы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2007;9(1):73–80. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2007/1/cmac-2007-t09-n1-p073>. Veselov A.V. Systemic antimycotics: status and prospects. *Klinicheskaiia Mikrobiologija i Antimikrobnaiia Khimioterapiia*. 2007;9(1):73–80. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2007/1/cmac-2007-t09-n1-p073>.
- Ma D, Chen Y, Chen T. Vaginal microbiota transplantation for the treatment of bacterial vaginosis: a conceptual analysis. *FEMS Microbiol Lett*. 2019;366(4):fnz025. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnz025>.
- Chen X, Li T, Wang F.J., Shang C.G., Zhang X., Bai H.H., Liu Z.H. Changes of local vaginal immune regulation in rats infected with vulvovaginal candidiasis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2019;54(5):330–337. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.05.008>.
- Soper D.E. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):219–223. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.002>.
- Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörffel Y., Verstraeten H., Tertychnyy A. et al. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.023>.
- Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B., Fairfax M., Gygax S.E. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(2):104–108. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0325-5>.
- Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):150–156. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.150-156>. Pustotina O.A. Bacterial vaginosis: pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(3):150–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.150-156>.
- Fong I.W. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. *Genitourin Med*. 1992;68(3):174–176. <https://doi.org/10.1136/sti.68.3.174>.
- Sherrard J., Donders G., White D., Jensen J.S. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *Int J STD AIDS*. 2011;22(8):421–429. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2011.011012>.
- Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р., Гомберг М.А., Минкина Г.Н. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин*. М.; 2019. 59 с. Режим доступа: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/клинические_рекомендации_по_диагностике_и_лечению_заболеваний%2C_сопровождающихся_патологическими_выделениями_из_половых_путей_женщин.pdf. Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A., Bairamova G.R., Gomberg M.A., Minkina G.N. et al. *Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women*. Moscow; 2019. 59 p. (In Russ.) Available at: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/клинические_рекомендации_по_диагностике_и_лечению_заболеваний%2C_сопровождающихся_патологическими_выделениями_из_половых_путей_женщин.pdf.

12. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. (ред.). *Гинекология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008 с.
13. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B. (eds.). *Gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1008 p. (In Russ.)
14. Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):1–110. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm>.
15. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и мiconазола в коррекции дисбиоза влагалища. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1(1):82–87. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87>.
16. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87>.
17. Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции уrogenитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):87–93. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94521>. Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed urogenital infections in women: correction strategy of mucosal immunity. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):87–93. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94521>.
18. Handisurya A., Lázár S., Papay P., Primas C., Haitel A., Horvat R. et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):494–498. <https://doi.org/10.2340/00015555-2298>.
19. Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний уrogenитального тракта у женщин репродуктивного возраста. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):59–64. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-59-64>.
20. Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Pathogenic treatment of the inflammatory diseases of the urogenital tract in women of reproductive age. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(1):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-59-64>.
21. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение). *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):100–104. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-5-2-100-104>.
22. Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Regression of genital warts and mild cervical intraepithelial neoplasia on the background of immunotherapy (clinical observation). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(2):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104>.

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; pr.dobrohotova@mail.ru

Каранашева Альбина Хасанбиевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; kar.albina@gmail.com

Information about the authors:

Yulia E. Dobrokhotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; pr.dobrohotova@mail.ru

Albina Kh. Karanasheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; kar.albina@gmail.com

Особенности пищевого поведения у женщин: оценка риска осложнений

Т.П. Шевлюкова, <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru

Е.А. Матейкович[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, mat-maxim@yandex.ru

П.А. Ермакова, <https://orcid.org/0000-0002-6919-8137>, poli263@mail.ru

А.А. Ермакова, <https://orcid.org/0000-0002-0723-0189>, ermackovaanka@yandex.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. Исследования показывают, что до 8% беременных страдают расстройствами пищевого поведения. Такие проблемы встречаются повсеместно, чаще всего женщины даже не догадываются, что это может быть связано с осложнениями. А для беременных женщин этот вопрос наиболее актуален, т. к. появляется опасность осложнений периода гестации, после чего приходится предотвращать неблагоприятные варианты течения беременности и родов.

Цель. Изучить варианты нарушения пищевого поведения беременных женщин для оценки прогноза течения беременности.

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ клинических историй болезней беременных ($n = 267$) с последующим проведением анкетирования женщин на базе ГБУЗ ТО «Родильный дом №2» г. Тюмени. Период проведения исследования 2019–2022 гг. Для проведения анализа было выделено две группы: 1-я – ИМТ 18,5–24,9 кг/м²; 2-я – ИМТ от 25 кг/м² и более. С целью определения типа нарушения пищевого поведения нами были применены различные варианты анкет.

Результаты и обсуждение. Из общего числа опрошенных женщин избыточная масса тела определена у 149/267 (55,9%, 2-я группа), у 118/267 (44,1%, 1-я группа) ИМТ находился в пределах нормальных значений. Для групп были выделены факторы риска, которые могли повлиять на течение гестационного процесса при выявленном нарушении пищевого поведения. При оценке коморбидности выявлены гинекологические заболевания, патологии встречались чаще для 2-й группы – 62/149 (41,6%). Зависимость наличия нарушения любого из типов пищевого поведения и риска возможного осложнения беременности статистически незначимы.

Выводы. Для максимально благоприятного течения беременности и уменьшения риска вероятных осложнений нужно подготовить план профилактических мероприятий, который будет включать и планирование питания с подробным описанием вариантов решения при определенном типе нарушения пищевого поведения.

Ключевые слова: пищевое поведение, беременность, экстрагенитальная патология, факторы риска, прегравидарная подготовка

Для цитирования: Шевлюкова Т.П., Матейкович Е.А., Ермакова П.А., Ермакова А.А. Особенности пищевого поведения у женщин: оценка риска осложнений. *Медицинский совет*. 2022;16(16):62–66. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-62-66>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of eating behavior in women: experience of observation with an assessment of the risk of predicted complications

Tatyana P. Shevlyukova, <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru

Elena A. Mateykovich[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>, mat-maxim@yandex.ru

Polina A. Ermakova, <https://orcid.org/0000-0002-6919-8137>, poli263@mail.ru

Anna A. Ermakova, <https://orcid.org/0000-0002-0723-0189>, ermackovaanka@yandex.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. Studies show that up to 8% of pregnant women suffer from eating disorders. Such problems are found everywhere, most often women do not even realize that this may be related to problems. And for pregnant women, this issue is most relevant, since there is a risk of complications of the gestation period, after which it is necessary to prevent unfavorable variants of the course of pregnancy and childbirth.

Aim. To study the variants of eating disorders in pregnant women to assess the prognosis of pregnancy.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of clinical case histories of pregnant women ($n = 267$), followed by a survey of women on the basis of the State Medical Institution “Maternity Hospital No. 2” in Tyumen. The study period is from 2019–2022. Two groups were identified for the analysis: 1st – BMI of 18.5–24.9 kg/m²; 2nd – BMI of 25 kg/m² or more. In order to determine the type of eating disorder, we used various versions of questionnaires.

Results. Of the total number of women surveyed, overweight (BMI) was determined in 149/267 (55.9%, 2 group), in 118/267 (44.1%, 1 group), BMI was within normal values. Risk factors were identified for the groups that could affect the course of the gestational process in the case of an identified eating disorder. When assessing comorbidity, gynecological diseases were detected, pathologies were significantly more common for group 2 62/149 (41.6%). The dependence of the presence of a violation of any type of eating behavior and the risk of possible complications of pregnancy is not statistically significant.

Conclusions. To maximize the favorable course of pregnancy and reduce the risk of possible complications, it is necessary to prepare a plan of preventive measures, which will include nutrition planning with a detailed description of solutions for a certain type of eating disorder.

Keywords: eating behavior, pregnancy, extragenital pathology, risk factors, pregravidar preparation

For citation: Shevlyukova T.P., Mateykovich E.A., Ermakova P.A., Ermakova A.A. Features of eating behavior in women: experience of observation with an assessment of the risk of predicted complications. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):62–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-62-66>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Беременность – это время изменений для материнского организма, поскольку он должен адаптироваться к различным биopsихосоциальным модификациям; изменением подвержено все – от нервной системы до привычек в питании и физической активности [1–4]. Все эти изменения обычно по-разному воспринимаются женщинами и, в свою очередь, могут способствовать развитию определенных осложнений и расстройств у беременной женщины [5, 6]. Такой стресс матери сопровождается метаболическими и функциональными изменениями, которые также оказывают свое влияние на развитие плода [7–10].

В настоящее время расстройства пищевого поведения – это действительно проблема для здоровья с высоким процентом распространения в популяции [11]. Среди европейских женщин распространенность нервной булими до 1–2%, расстройства пищевого поведения 1–4% и подпороговые расстройства пищевого поведения 2–3% со значительными различиями по форме нарушения и возрастной группе [12–14].

Исследования показывают, что до 8% беременных женщин страдают расстройствами пищевого поведения, которые, в свою очередь, оставляют отпечаток на психической сфере, а связано это с искаженным восприятием собственного тела и неудовлетворенностью, а также чрезмерной озабоченностью массой тела [15, 16]. Наиболее распространенными вариантами нарушения пищевого поведения являются эмоциогенный, ограничительный и экстернальные типы [17]. Для женщин с эмоциогенным вариантом нарушения пищевого поведения расстройства напрямую связаны с эмоциональными триггерами: прием пищи как вариант снятия эмоциональной нагрузки – чаще всего сами женщины приводят такое оправдание, для многих такое нарушение питания как вознаграждение или способ отвлечения от различных стрессовых ситуаций [18, 19]. Экстернальный вариант нарушения питания немного о другом: механизм нарушения в данном случае связан с восприятием продуктов питания (их свойств: вид, запах и т. д.), т. е. мы наблюдаем совершенно другой вариант стимуляции аппетита. Если это ограничительный тип, то пациенты, наоборот, стараются максимально прибегнуть к ограничениям в употреблении пищи, что в итоге приводит к проблемам со здоровьем [20–22]. В данном случае ключевой фактор для женщин – это попытка справиться с избыточной массой тела путем ограничения потребления продуктов, но в итоге это заканчивается перееданием, что стимулирует набор веса в разы выше [23–25].

Такие проблемы встречаются повсеместно, чаще всего женщины даже не догадываются, что это может быть связано с какими-то психологическими проблемами [26]. Ведь зачастую они абсолютно уверены в «правде своих суждений» и пытаются переубедить врача в правильности его действий [27]. А для беременных женщин этот вопрос наиболее актуален и остро встает, т. к. появляется опасность развития осложнений периода гестации, после чего приходится предотвращать неблагоприятные варианты течения беременности [28, 29].

Цель. Изучить варианты нарушения пищевого поведения беременных женщин для оценки прогноза течения беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ клинических историй болезней беременных (n = 267) с последующим проведением анкетирования женщин на базе ГБУЗ ТО «Родильный дом №2» г. Тюмени. Для проведения анализа было выделено две группы: 1-я – женщины с индексом массы тела (ИМТ) в пределах нормальных значений (18,5–24,9 кг/м²); 2-я – женщины с избыточной массой тела (ИМТ от 25 кг/м² и более). Перед началом анкетирования женщинам был проведен инструктаж, объяснена цель исследования. После заполнения анкеты беременные сразу узнавали результат (т. е. тип пищевого поведения/есть ли нарушения пищевого поведения, если да, то уточнялся вариант). С целью определения типа нарушения пищевого поведения нами были применены фиксированные анкеты: короткий международный опросник для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ) с оценкой критерии гиподинамии согласно полученным баллам и возрасту пациенток (критерии: возраст от 18–39 лет; сумма баллов менее 21); оценка уровня двигательной активности по опроснику ОДА23+ (балл в сумме менее 38); Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ) – 33 вопроса, где определенные номера вопросов отражают варианты нарушения пищевого поведения. Вместе с этим проводилось измерение основных антропометрических показателей (рост, вес, объем бедер и талии).

Статистический анализ

Для анализа выбранных показателей был использован редактор электронных таблиц MS Excel 2019. Статистическая обработка полученного материала проведена с использованием программы IBM.SPSS.Statistics-19. Критерий Фишера применен для анализа вместе с таблицами сопря-

женности, содержащими сведения о частоте исходов (осложненное/неосложненное течение беременности) в зависимости от наличия фактора риска (нарушение пищевого поведения любого из трех возможных вариантов). Произведен расчет относительного риска с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) для определения связи между избыточной массой тела и развитием осложнений у женщин. С учетом объема настоящей выборки с целью оценки типа распределения применен критерий Шапиро – Уилка, после чего определен характер распределения, согласно которому числовые данные представлены в форме медианы и интерквартильного размаха (Ме [25; 75%]). Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Период проведения исследования с 2019 по 2022 г. Все женщины соответствовали репродуктивному возрасту ($n = 267$, 24 [21; 32]). Из общего числа опрошенных женщин ИМТ определен у 149/267 (55,9%, 2-я группа) и 118/267 (44,1%, 1-я группа). ИМТ находился в пределах нормальных значений ($p = 0,008$). Возраст в группах: для 1-й группы 20 [19; 25] лет, для 2-й – 25 [21; 32] лет.

У 63/149 (42,3%) женщин 2-й группы при измерении антропометрических показателей установлено абдоминальное ожирение по окружности талии. После проведения анкетирования установлено соотношение (n , %) женщин с различными вариантами нарушения пищевого поведения (табл. 1). По полученным результатам выявлено, что даже среди женщин первой группы ($n = 57$) с нормальным ИМТ определены варианты нарушения пищевого поведения, что не исключает возможность изменения индекса на ближайший год и представляет риск возможных осложнений периода гестации.

Для обеих групп были выделены факторы риска, которые могли бы повлиять на течение гестационного процесса при выявленном нарушении пищевого поведения. Среди опрошенных женщин первой группы с ограничительным и эмоциогенным типами нарушения пищевого поведения наиболее частый фактор риска – гиподинамия 38/118 (32,2%), которую женщины связывают с режимом работы. Для пациенток 2-й группы самый частый фактор, по данным опроса, также гиподинамия – 82/149 (55%) и наличие сопутствующей патологии. После анализа клинических историй (оценка коморбидности) болезней с прицельным поиском нарушений репродуктивного здоровья у беременных в зависимости от исходной массы тела были выявлены различные заболевания: варианты мастопатии (диффузная форма), инсулинерезистентность, сахарный диабет 2-го типа, синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Данные патологии встречались у женщин 1-й и 2-й групп, но достоверно чаще для пациенток 2-й группы – 62/149 (41,6%), для 1-й группы – 19/118 (16,1%).

По результатам анкетирования основной процент пищевой нагрузки в течение суток у опрошенных в первой группе – это обеденное время 96/118 (81,4%), в то время как женщины 2-й группы разделяли большую

часть приема пищи на вечернее время 107/149 (71,8%). Кратность приема пищи в пределах от 2 до 5 раз для обеих групп.

В течение четырех лет были проанализированы неблагоприятные исходы для пациенток 1-й и 2-й групп: гипертензия, вызванная беременностью; гестационный диабет; гестоз тяжелой степени; преждевременные роды; преэклампсия/эклампсия. В целом у женщин с избыточной массой тела частота преждевременных родов была выше, что отражает более высокий процент выявленных осложнений в этой группе (табл. 2). Показатель относительного риска свидетельствует о наличии прямой связи между высоким ИМТ и вероятностью развития осложнений. У женщин 2-й группы наблюдается в 1,7 раза чаще гестационный диабет, в 1,5 раза – гестоз тяжелой степени, в 4,4 раза чаще развивается преэклампсия/эклампсия в отличие от женщин с ИМТ в нормальных пределах.

● **Таблица 1.** Варианты пищевого поведения по результатам анкетирования (Голландский опросник пищевого поведения)

● **Table 1.** Variants of eating behaviours based on questionnaire results (Dutch Eating Behaviour Questionnaire)

Показатель	ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² (n = 118)	ИМТ 25 кг/м ² и более (n = 149)	p
Нет нарушения пищевого поведения	61 (51,7%)	3 (2,1%)	<0,001
Ограничительный	27 (22,8%)	39 (26,2%)	0,54
Эмоциогенный	25 (21,1%)	45 (30,2%)	0,097
Экстернальный	1 (0,8%)	11 (7,4%)	0,021
2-го типа (экстернальный + ограничительный)	4 (3,4%)	32 (21,5%)	<0,001
Комбинированный (все три типа нарушения пищевого поведения)	0 (0%)	19 (12,8%)	<0,001

● **Таблица 2.** Сравнение частоты осложнений беременности при двух категориях индекса массы тела

● **Table 2.** Comparison of pregnancy complication rates under two body mass index categories

Характеристики	n (%)		Относительный риск (95%, ДИ)
	ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² , (n = 118)	ИМТ от 25 кг/м ² и более, (n = 149)	
Гестационный диабет	18/118 (15,3%)	39/149 (26,2%)	1,716 (1,037–2,839)
Гестоз тяжелой степени	14/118 (11,9%)	26/149 (17,5%)	1,471 (0,805–2,688)
Преждевременные роды (<37 нед. беременности)	27/118 (22,8%)	53/149 (35,6%)	1,555 (1,047–2,309)
Гипертензия, вызванная беременностью	11/118 (9,3%)	20/149 (13,4%)	1,440 (0,719–2,885)
Преэклампсия/эклампсия	2/118 (1,7%)	11/149 (7,4%)	4,356 (0,984–19,272)

ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела (кг/м²).

ВЫВОДЫ

Таким образом, после проведенного анализа было определено, что женщины репродуктивного возраста имеют разные варианты нарушения пищевого поведения. Очень важно своевременно определить такое состояние и провести коррекцию факторов риска. Для максимально благоприятного течения беременности и уменьшения риска вероятных осложнений нужно подготовить план

профилактических мероприятий, который будет включать и планирование питания с подробным описанием вариантов решения при определенном типе нарушения пищевого поведения. Такой комплексный подход должен обеспечить высокий процент неосложненного течения беременности для рассматриваемых групп пациенток.

Поступила / Received 23.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 09.09.2022
Принята в печать / Accepted 09.09.2022



Список литературы / References

- Макарова Е.Л., Олина А.А., Падруль М.М. Оценка факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения у женщин репродуктивного возраста *Анализ риска здоровья*. 2020;(2):38–46. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.04>.
- Makarova E.L., Olina A.A., Padru'l' M.M. Assessment of risk factors for overweight and obesity in women of reproductive age. *Health Risk Analysis*. 2020;(2):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.04>.
- Матейкович Е.А. Неблагоприятные исходы беременности и гестационный сахарный диабет: от исследования НАРО к современным данным. *Акушерство и гинекология*. 2021;(2):13–20. Режим доступа: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.13-20>.
Matyeykovich E.A. Adverse pregnancy outcomes and gestational diabetes mellitus: from the NARO study to current data. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(2):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.13-20>.
- Падруль М.М., Алиева Ф.Х. Оценка инсулинорезистентности у беременных с ожирением. *Уральский медицинский журнал*. 2019;(15):51–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41589636>.
Padru'l M.M., Alieva F.Kh. Assessing insulin resistance in obese pregnant women. *Ural Medical Journal*. 2019;(15):51–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41589636>.
- Райлян А.Л., Гордийчук С.Н., Томилова Е.А., Самсонов Н.С. Конституциональный подход к физиологическому обоснованию двигательной активности у беременных с избыточной массой тела. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;(3):63–66. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35686802>.
Raylyan A.L., Gordiychuk S.N., Tomilova E.A., Samsonov N.S. Constitutional approach to physiological justification of motor activity in overweight pregnant women. *Meditinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2018;(3):63–66. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35686802>.
- Садыкова Г.К., Олина А.А., Падруль М.М. Оценка фактического питания в первом триместре беременности как показатель формирования преморбидного фона. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;70(2):63–76. <https://doi.org/10.17816/JOWD49965>.
Sadykova G.K., Olina A.A., Padru'l M.M. Assessment of actual nutrition in the first trimester of pregnancy as an indicator of premorbid background formation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70;(2):63–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD49965>.
- Ушакова С.А., Орлова И. С., Кузнецова Я.В., Орлова Е.С. Анализ различных способов фракционирования жировой массы тела. *Морфология*. 2019;155(2):291–292. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38174428>.
Ushakova S.A., Orlova I.S., Kuznetsova Ya.V., Orlova E.S. Different ways to fractionate body fat mass. *Morphology*. 2019;155(2):291–292. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38174428>.
- Ушакова С.А., Орлова И.С., Кузнецова Я.В., Орлова Е.С. Сравнение различных способов определения массы тела. *Университетская медицина Урала*. 2018;4(4):38–40. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36931553>.
Ushakova S.A., Kuznetsova Ya.V., Orlova I.S., Kuzmina A.V. Comparison of different methods for determining body weight. *Universitetskaya Meditsina Urala*. 2018;4(4):38–40. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36931553>.
- Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П., Хасанова В.В. Проблемы диагностики избыточной массы тела и ожирения во время беременности. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016;18(2):176–180. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-diagnostiki-izbytochnoy-massy-tela-i-ozhireniya-vo-vremya-beremennosti>.
Chabanova N.B., Vasil'kova T.N., Shevlyukova T.P., Khasanova V.V. Problems diagnosing overweight and obesity during pregnancy. *Health and Education Millennium*. 2016;18(2):176–180. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-diagnostiki-izbytochnoy-massy-tela-i-ozhireniya-vo-vremya-beremennosti>.
- Макарова Е.Л., Олина А.А., Терехина Н.А. Роль комплексной программы прегравидарной подготовки женщин с ожирением в профилактике гестационных осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2020;(4):182–188. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.182-188>.
- Makarova E.L., Olina A.A., Terekhina N.A. Role of a comprehensive pregravidary training program for obese women in the prevention of gestational complications. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(4):182–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.4.182-188>.
- Радзинский В.Е., Оразмуродов А.А. (ред.). *Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здравой гестации*. 3-е изд., испр. и доп. М.: StatusPraesens; 2020. 798 с. Режим доступа: <https://praesens.ru/knigi-1/beremennost-rannih-srokov>.
Radzinsky V.E., Orazmurdov A.A. (eds.). *Early pregnancy. From pregravidary preparation to healthy gestation*. 3rd ed. Moscow: StatusPraesens; 2020. 798 p. (In Russ.) Available at: <https://praesens.ru/knigi-1/beremennost-rannih-srokov>.
- Савельева И.В., Баринов С.В., Блауман С.И., Бухарова Е.А., Широкова О.В., Красникова Е.П. и др. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с ожирением. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(5):29–34. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-5-29-34>.
Saveleva I.V., Barinov S.V., Blauman S.I., Bukharova E.A., Shirokova O.V., Krasnikova E.P. et al. Features of pre-gravidary training in obese women. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(5):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-5-29-34>.
- Кравченко Е.Н., Моргунов Р.А. Значение прегравидарной подготовки и репродуктивных установок женщин г. Омска. *Гинекология*. 2018;20(6):48–52. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2079-5831/article/view/30116/pdf>.
Kravchenko E.N., Morgunov R.A. Significance of pre-gravidary training and reproductive attitudes of Omsk women. *Gynecology*. 2018;20(6):48–52. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2079-5831/article/view/30116/pdf>.
- Олина А.А., Садыкова Г.К., Пирожникова Н.М. Оценка пищевого потребления цинка во время беременности, как управляемый фактор риска развития акушерских осложнений. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021;22(4):67–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47880982>.
Olina A.A., Sadykova G.K., Pirozhnikova N.M. Assessment of dietary zinc intake during pregnancy, as a manageable risk factor for obstetric complications. *Meditinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2021;22(4):67–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47880982>.
- Садыкова Г.К., Метелева Т.А., Олина А.А., Ширинкина Е.В. Анализ фактического питания женщин молодого репродуктивного возраста, как этапа прегравидарной подготовки. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021;22(4):112–118. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47880993>.
Sadykova G.K., Metel'eva T.A., Olina A.A., Shirinkina E.V. Analysis of the actual nutrition of young women of reproductive age, as a stage of pre-gravidary training. *Meditinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2021;22(4):112–118. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47880993>.
- Синюкова Е.Г., Медведева Б.И., Чулков В.С., Рябкина М.Г., Тарасова Л.Б., Филиппова Н.А., Яковleva Ю.А. Тестационный сахарный диабет: исходы беременности и родов. *Медицинская наука и образование Урала*. 2020;22(4):119–125. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47880994>.
Syundyukova E.G., Medvedeva B.I., Chulkov V.S., Ryabkina M.G., Tarasova L.B., Filippova N.A., Yakovleva Yu.A. Gestational diabetes mellitus: pregnancy and childbirth outcomes. *Meditinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2021;22(4):119–125. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47880994>.
- lordachescu A.C., Cirstoiu M.M., Zugravu C.A., Teodor O.M., Turcan N., Ducu I., Bohiltea R.E. Dietary behavior during pregnancy. *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2460–2464. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8804>.
- Kebbe M., Flanagan E.W., Sparks J.R., Redman L.M. Eating Behaviors and Dietary Patterns of Women during Pregnancy: Optimizing the Universal 'Teachable Moment'. *Nutrients*. 2021;13(9):3298. <https://doi.org/10.3390/nu13093298>.
- Versele V., Stok F.M., Aerenhouts D., Deforche B., Bogaerts A., Devlieger R. et al. Determinants of changes in women's and men's eating behavior across the transition to parenthood: a focus group study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021;18(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12966-021-01137-4>.
- Tran N.T., Nguyen L.T., Berde Y., Low Y.L., Tey S.L., Huynh D.T.T. Maternal nutritional adequacy and gestational weight gain and their associations

- with birth outcomes among Vietnamese women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):468. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2643-6>.
20. Super S, Beulen Y.H., Koelen M.A., Wagemakers A. Opportunities for dietitians to promote a healthy dietary intake in pregnant women with a low socio-economic status within antenatal care practices in the Netherlands: a qualitative study. *J Health Popul Nutr*. 2021;40(1):35. <https://doi.org/10.1186/s41043-021-00260-z>.
 21. Garmendia M.L., Corvalan C., Araya M., Casanello P., Kusanovic J.P., Uauy R. Effectiveness of a normative nutrition intervention in Chilean pregnant women on maternal and neonatal outcomes: the CHIMINCS study. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(4):991–1001. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa185>.
 22. Wang Y., Li R., Liu D., Dai Z., Liu J., Zhang J. et al. Evaluation of the dietary quality by diet balance index for pregnancy among pregnant women. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2016;45(2):211–216. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27301216>.
 23. Kozlowska A., Jagielska A.M., Okreglicka K.M., Dabrowski F., Kanecki K., Nitsch-Osuch A. et al. Dietary macronutrients and fluid intakes in a sample of pregnant women with either gestational diabetes or type 1 diabetes mellitus, assessed in comparison with Polish nutritional guidelines. *Ginekol Pol*. 2018;89(12):659–666. <https://doi.org/10.5603/GPa2018.0111>.
 24. Lee A., Newton M., Radcliffe J., Belski R. Pregnancy nutrition knowledge and experiences of pregnant women and antenatal care clinicians: A mixed methods approach. *Women Birth*. 2018;31(4):269–277. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2017.10.010>.
 25. Nikiéma L., Huybrechts L., Martin-Prevel Y., Donnen P., Lanou H., Groesmans J. et al. Effectiveness of facility-based personalized maternal nutrition counseling in improving child growth and morbidity up to 18 months: A cluster-randomized controlled trial in rural Burkina Faso. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177839>.
 26. Olmedo-Requena R., Gómez-Fernández J., Mozas-Moreno J., Lewis-Mikhael A.M., Bueno-Cavanillas A., Jiménez-Moleón J.J. Factors associated with adherence to nutritional recommendations before and during pregnancy. *Women Health*. 2018;58(10):1094–1111. <https://doi.org/10.1080/03630242.2017.1388332>.
 27. Shi Y., Shi H., Ma X., Tan L., Zhang Y., Wang L. Gestational stress on dietary preferences in late pregnancy. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2020;49(1):1–18. (In Chinese) <https://doi.org/10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2020.01.001>.
 28. Diddana T.Z. Factors associated with dietary practice and nutritional status of pregnant women in Dessie town, northeastern Ethiopia: a community-based cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):517. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2649-0>.
 29. Horan M.K., McGowan C.A., Gibney E.R., Byrne J., Donnelly J.M., McAuliffe F.M. Maternal Nutrition and Glycaemic Index during Pregnancy Impacts on Offspring Adiposity at 6 Months of Age – Analysis from the ROLO Randomised Controlled Trial. *Nutrients*. 2016;8(1):7. <https://doi.org/10.3390/nu8010007>.

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.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Шевлюкова Т.П., Матейкович Е.А.

Написание текста – Матейкович Е.А., Ермакова П.А., Ермакова А.А.

Обзор литературы – Матейкович Е.А., Ермакова П.А., Ермакова А.А.

Перевод на английский язык – Ермакова П.А., Ермакова А.А.

Сбор и обработка материала – Шевлюкова Т.П., Матейкович Е.А., Ермакова П.А., Ермакова А.А.

Статистическая обработка – Матейкович Е.А., Ермакова П.А., Ермакова А.А.

Редактура – Шевлюкова Т.П., Матейкович Е.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana P. Shevlyukova, Elena A. Mateykovich

Text development – Elena A. Mateykovich, Polina A. Ermakova, Anna A. Ermakova

Literature review – Elena A. Mateykovich, Polina A. Ermakova, Anna A. Ermakova

Translation into English – Polina A. Ermakova, Anna A. Ermakova

Material analysis – Tatyana P. Shevlyukova, Elena A. Mateykovich, Polina A. Ermakova, Anna A. Ermakova

Statistical processing – Elena A. Mateykovich, Polina A. Ermakova, Anna A. Ermakova

Editing – Tatyana P. Shevlyukova, Elena A. Mateykovich

Информация об авторах:

Шевлюкова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tata21.01@mail.ru

Матейкович Елена Александровна, директор Института материнства и детства, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; elena-mat777@yandex.ru

Ермакова Полина Андреевна, студент 6-го курса Института клинической медицины, кафедра акушерства и гинекологии Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; poli263@mail.ru

Ермакова Анна Андреевна, студент 6-го курса Института клинической медицины, кафедра акушерства и гинекологии Института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; ermackovaanka@yandex.ru

Information about the authors:

Tatyana P. Shevlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tata21.01@mail.ru

Elena A. Mateykovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; elena-mat777@yandex.ru

Polina A. Ermakova, 6th year Student of the Institute of Clinical Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; poli263@mail.ru

Anna A. Ermakova, 6th year Student of the Institute of Clinical Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; ermackovaanka@yandex.ru

Ведение пациенток с бесплодием на фоне хронического эндометрита

Л.Ю. Каракалис^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

Т.С. Кононенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-2215-2561>, kononenkotc@yandex.ru

А.Р. Жигаленко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4202-2350>, kspsir@mail.ru

М.А. Пенжоян¹, <https://orcid.org/0000-0003-0371-5629>, m.penzhoyan@yandex.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, Площадь Победы, д. 1

Резюме

Введение. Хронический эндометрит осложняет лечение бесплодия, что ставит задачу поиска новых подходов к лечению. Особое внимание уделяется использованию ферментных препаратов, улучшающих процессы репарации.

Цель исследования. Изучить влияние препарата бовгиялуронидаза азоксимер на восстановление морфофункционального состояния эндометрия и рецепторного аппарата при бесплодии на фоне хронического эндометрита.

Материалы и методы. Обследовано 47 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся по поводу бесплодия на фоне хронического эндометрита. Проведена оценка общего, соматического и гинекологического анамнеза. Жалобы заключались в наличии болевого синдрома (100%), выделений из половых путей (100%), болезненности при пальпации и тракциях шейки матки (89,4%). Проведена пайпель-биопсия с последующим морфологическим и культуральным исследованием эндометрия. Проведен иммуногистохимический анализ, изучена рецептивность эндометрия. По УЗИ определяли срединное М-эхо. Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel (2010), STATISTICA 13.3 (USA, Tibco).

Результаты. Диагностический комплекс, включающий культуральное, морфологическое исследование эндометрия позволяет верифицировать диагноз «хронический эндометрит». Лечение, согласно имеющемуся протоколу, позволяет у половины пациенток с бесплодием на фоне хронического эндометрита добиться наступления беременности. Использование на фоне стандартной терапии препарата бовгиялуронидаза азоксимер позволяет на 23,9% повысить частоту наступления беременности при бесплодии на фоне хронического эндометрита.

Выводы. Лечение, согласно имеющемуся протоколу, позволяет у половины пациенток с бесплодием на фоне хронического эндометрита, в т. ч. и аутоиммунного, добиться наступления беременности.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, бовгиялуронидаза азоксимер, воспаление, эндометрий

Для цитирования: Каракалис Л.Ю., Кононенко Т.С., Жигаленко А.Р., Пенжоян М.А. Ведение пациенток с бесплодием на фоне хронического эндометрита. *Медицинский совет*. 2022;16(16):67–72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-67-72>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of infertile patients with chronic endometritis

Liudmila Yu. Karakhalis^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>, lomela@mail.ru

Tatyana S. Kononenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-2215-2561>, kononenkotc@yandex.ru

Anzhela R. Zhigalenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4202-2350>, kspsir@mail.ru

Milena A. Penzhoyan¹, <https://orcid.org/0000-0003-0371-5629>, m.penzhoyan@yandex.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction; 1, Victory Square, Krasnodar, 350007, Russia

Abstract

Introduction. Chronic endometritis complicates infertility management that sets the task of searching new approaches of treatment. Special attention is paid to the use of enzymatic drugs that improve repair processes.

Aim. To evaluate the effect of the bovgialuronidasa azoxymer on the restoration of the morphofunctional state of the endometrium and receptor apparatus in infertile women with chronic endometritis.

Materials and methods. Forty-seven reproductive age women who applied for infertility with chronic endometritis were examined. The general, somatic, and gynecological history assessment has been carried out. Complaints included the pain syndrome (100%), discharge from the genital tract (100%), and the pain during palpation and uterine traction (89.4%). Paipel-biopsy was carried out with subsequent morphological and cultural study of the endometrium. The immunohistochemical

analysis was carried out, and endometrial receptivity was studied. The middle M-echo was detected. Statistical processing was carried out using the Microsoft Excel application package (2010), STATISTICA 13.3 (USA, Tibco).

Results. Diagnostic measures including cultural and morphological examination of the endometrium allows to verify chronic endometritis. The use of this protocol allows half of infertile women with chronic endometritis to achieve pregnancy. The use of bovgialuronidasa azoxymer increases rate of pregnancy on 23.9%.

Conclusion. Treatment under this protocol allows half of the patients with infertility due to chronic endometritis, including autoimmune one, to achieve pregnancy.

Keywords: chronic endometritis, infertility, bovgialuronidasa azoxymer, inflammation, endometrium

For citation: Karakhalis L.Yu., Kononenko T.S., Zhigalenko A.R., Penzhoyan M.A. Management of infertile patients with chronic endometritis. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(16):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-67-72>.

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

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени одно из главных мест в структуре патологии эндометрия отводится хроническому эндометриту (ХЭ), который распространен достаточно широко: от 3 до 60% [1–3]. Наличие ХЭ осложняет лечение бесплодия с одной стороны, с другой – является его причиной. Хронический эндометрит, являясь аутоиммунным инфильтративным процессом, проявляется наличием воспалительных инфильтратов, дистрофическими изменениями эндометрия вплоть до некроза ворсин, недостаточной секрецией гликоделина, нарушением рецепторного аппарата. Все эти процессы активируют факторы роста, протеолитические ферменты, изменяют уровень цитокинов [2, 4, 5]. Решающим фактором развития данных нарушений является прерывание беременности, которое в дальнейшем ведет к невынашиванию. Главная задача врача – акушера-гинеколога – ликвидация последствий произошедшей интервенции: проведение реабилитационных мероприятий, которые направлены на восстановление васкуляризации эндометрия (артериальной и венозной), его толщины и рецептивности [6]. Имеющиеся на сегодняшний день клинические рекомендации [7] определяют программу медикаментозной терапии, заключающуюся в назначении антибактериальной терапии с использованием противогрибковых препаратов системного действия, нестероидных противовоспалительных препаратов. В качестве терапии, обладающей ферментативной (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия, возможно использовать препарат бовгиялуронидаза азоксимер (Лонгидаза®). Известно, что бовгиялуронидаза азоксимер обладает рядом позитивных свойств: антиоксидантными, иммуномодулирующими, ферментативными пролонгированного действия, противовоспалительными¹. В эксперименте было продемонстрировано, что при ректальном использовании препарат Лонгидаза® с высокой скоростью распределяется в организме, всасывается в системный кровоток и через 1 ч достигает максимальной концентрации в крови. Может быть использован у пациентов старше 12 лет в виде монотерапии и в составе комплексной терапии, в т. ч. и при воспалительных заболеваниях [8, 9].

Цель исследования: изучить влияние препарата бовгиялуронидаза азоксимер на восстановление морфофункционального состояния эндометрия и рецепторного аппарата при бесплодии на фоне хронического эндометрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 47 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся в Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции по поводу бесплодия на фоне хронического эндометрита.

У всех пациенток проведена оценка общего, соматического и гинекологического анамнеза, полученного путем изучения медицинской документации и опроса.

Проведена пайпель-биопсия с последующим морфологическим исследованием эндометрия по стандартной методике, а также культуральное исследование отделяемого полости матки. Аспирационная биопсия проводилась на 7–11-й день менструального цикла (МЦ), в среднюю и позднюю фазы пролиферации с целью исключения ошибок. В лuteиновую фазу наличие в биоптате лимфоплазмоцитарной инфильтрации может быть вариантом нормы. Аспират брался в области дна, передней и задней стенок полости матки, извлечение пайпеля проводили, избегая касания стенок, помещая в последующем материал в стерильный контейнер с 10%-ным раствором нейтрального формалина. Культивирование материала проводили на твердых питательных средах в чашках Петри с использованием сред для аэробов, анаэробов, среды Сабуро для грибов рода *Candida*. Параллельно осуществлялось исследование иммунологического статуса эндометрия путем проведения иммуногистохимического (ИГХ) анализа (CD56+, CD16+, HLA-DR(II)+, CD138+). Оценку рецептивности эндометрия осуществляли путем определения первичных антител к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам. ИГХ-реакции проводили на депарафинированных срезах толщиной до 5,0 мкм, обработанных по стандартному протоколу (DACO protocols), с использованием моноклональных АТ к эстрогеновым рецепторам (клон 1D5 "DACO", США) и рецепторам прогестерона (клон 1A6 "DACO", США) и нанесением первичных антител к кластерам дифференцировки CD56+, CD16+ и HLA-DR(II)+.

¹ Инструкция по применению препарата Лонгидаза® суппозитории вагинальные и ректальные 3000 МЕ.

Ультразвуковое исследование толщины эндометрия проводили на 5–7-й и на 20–24-й дни МЦ на аппарате Samsung WS80 (Корея) с трансвагинальным датчиком с частотой 8,0 МГц. Проводили измерение эндометрия, оценивая срединное М-эхо.

Лечение проводилось в соответствии с клиническим протоколом [7]: антибактериальная терапия назначалась с учетом чувствительности возбудителя, иммунно-корректирующая терапия состояла в назначении препарата ликопид по 10 мг один раз в день за 20–30 мин до еды внутрь в течение 10 дней; гормональная терапия состояла в приеме внутрь эстрadiола валерата по 2,0–4,0 мг с 5-го по 25-й день МЦ в сочетании с интравагинальным введением микронизированного прогестерона по 200 мг с 16-го по 25-й день МЦ. С целью определения роли препарата бовгигалуронидаза азоксимер в терапии хронического эндометрита у пациенток с бесплодием все обследованные были разделены на две подгруппы: подгруппа А (n = 23) и подгруппа В (n = 24), отличающиеся тем, что в подгруппе А к лечению был добавлен препарат бовгигалуронидаза азоксимер (Лонгидаза[®]), свечи ректальные, 3000 МЕ, по схеме введения один раз в три дня, курсом 20 свечей.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel (2010), STATISTICA 13.3 (USA, Tibco), которая включала: статистическое описание исследуемых объектов, оценку значимости выявленных различий, а также выявление связей между признаками. Оценка среднего проводилась путем подсчета среднего арифметического, медианы, моды. Применили методику кросс-табуляции, непараметрические методы сравнения по Вальду – Вольфовицу и Манну – Уитни. После проведенной математической обработки статистически значимыми считали данные при уровне $p = 0,000/p < 0,05$ [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст обследованных пациенток составил $34,2 \pm 3,34$ года, при $Me = 35,01$ года. Индекс массы тела (ИМТ) – $23,74 \pm 2,78$ кг/м². Предъявляемые всеми участницами исследования жалобы заключались в наличии болевого синдрома внизу живота (у 100%), который проявлялся тянувшими, периодически усиливающимися приступами боли, отдающими в промежность и поясницу. У подавляющего большинства обследованных боль проявлялась дисменореей (74,5% – 35 пациенток) и у трети – диспареунией (31,9% – 15 пациенток), тянувшие боли внизу живота в межменструальный период присутствовали у 19,1% (9 пациенток). Выделения из цервикального канала были выявлены у 100%, они носили слизисто-гнойный характер. Обследованные пациентки предъявляли жалобы на аномальные маточные кровотечения (АМК) по типу межменструальных выделений крови у 36,2% (17 женщин) и обильных менструаций у 23,4% (11 пациенток), а также болезненности при пальпации и тракциях шейки матки у 89,4% (42 пациентки).

Менархе среди обследованных наступило в $12,34 \pm 1,54$ года, длительность менструации была $4,8 \pm 1,1$ дня, длительность МЦ – $28,4 \pm 1,67$ дней. Возраст начала половины жизни приходился на $18,45 \pm 2,43$ года, на момент исследования все пациентки состояли в браке.

Среди соматической патологии лидировали заболевания желудочно-кишечного тракта, которые были выявлены у 23 (48,9%) пациенток, второе место занимали эндокринопатии – 11 (23,4%) женщин и третье место – инфекции мочевыделительной системы, которые выявлены у 9 (19,1%) пациенток и проявлялись пиелонефритом и хроническим циститом, на четвертом месте были пациентки с ожирением – 8 (17,0%). Гинекологическая патология представлена была в 100% хроническим эндометритом, на этом фоне у 21 (44,6%) пациентки был хронический цервицит, у 31 (66,0%) женщины – сальпингит, полипы эндометрия у 9 (19,1%) обследованных, внутриматочные синехии – у 4 (8,5%) пациенток. Хламидийная инфекция в анамнезе была у 8 (17,0%) пациенток, микоплазменная инфекция – у 11 (23,4%) пациенток, уреаплазменная – у 13 (27,7%). Длительность течения хронического эндометрита с момента его верификации составила $4,9 \pm 2,77$ года.

Репродуктивный анамнез был следующим: роды были у 19,1% (9 обследованных), артифициальные аборты у 23,4% (11 пациенток), самопроизвольный выкидыш был у 10,6% (5 пациенток), внематочная беременность у 2,1% (1 пациентка). При сборе анамнеза выяснино, что частота диагностических лапароскопий составила 72,3% (34 пациентки): у 55,3% (26 пациенток) проведено рассечение спаек, у 17,0% (8 пациенток) – удаление кист яичников. Длительность бесплодия была $6,78 \pm 4,17$ года. Первичное бесплодие было у 29 (61,7%) обследованных и вторичное – у 18 (38,3%).

Видовой состав микробиоты эндометрия, полученный путем проведения культурального исследования, представлен в табл. 1.

Lactobacillus spp. дали рост у 9 (19,1%) пациенток, степень обсемененности биоптата составила $3,79 \cdot 10^4 \pm 1,87 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, $Me = 0,00$. *Enterobacteriaceae spp.* дали рост у 3 (6,4%) пациенток, степень обсемененности биоптата составила $3,59 \cdot 10^4 \pm 1,87 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, $Me = 0,00$. *Enterococcus faecalis* вырос у 2 (4,3%), степень обсемененности биоптата составила $1,96 \cdot 10^4 \pm 1,34 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, $Me = 0,00$. Выделено два вида стрептококков: *Streptococcus agalactiae* дал рост у 1 (2,1%) пациентки, степень обсемененности биоптата составила $1,79 \cdot 10^4 \pm 1,34 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, $Me = 0,00$; *Streptococcus gordoni* вырос также у 1 (2,1%) пациентки, степень обсемененности составила $1,79 \cdot 10^4 \pm 1,34 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, $Me = 0,00$. Выделены два вида стафилококков: *Staphylococcus epidermidis* дал рост у 2 (4,3%) пациенток, степень обсемененности биоптата составила $3,57 \cdot 10^4 \pm 1,87 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, $Me = 0,00$. *Staphylococcus aureus* дал рост у 1 (2,1%) пациентки при степени обсемененности биоптата $0,018 \cdot 10^2 \pm 0,13 \cdot 10^2$ КОЕ/мл, $Me = 0,00$. *Gardnerella vaginalis* дала рост у 1 (2,1%) пациентки, степень обсемененности биоптата составила $1,79 \cdot 10^2 \pm 1,34 \cdot 10^3$ КОЕ/мл, $Me = 0,00$. *Ureaplasma*

Таблица 1. Видовой состав биоптата эндометрия
Table 1. Species composition of the endometrial biopsy

Показатели	Группа исследования, $n = 47$	
	абс.	%
Не выделены микроорганизмы	31	66,0
Выделены микроорганизмы	16	34,0
<i>Lactobacillus spp.</i>	9	19,1
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3	6,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	4,3
<i>Streptococcus spp.</i>	2	4,3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	2,1
<i>Streptococcus gordonii</i>	1	2,1
<i>Staphylococcus spp.</i>	3	6,4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	4,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,1
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1	2,1
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	2	4,3
<i>Ureaplasma parvum</i>	2	4,3

Таблица 2. Экспрессия CD16+, CD56+ и HLA-DRII+ в эндометрии

Table 2. Expression of CD16+, CD56+ and HLA-DRII+ in the endometrium

Распределение CD16+, CD56+ и HLA-DRII+ в эндометрии (количество клеток в поле зрения)	абс.	%
Обострение АХЭ, CD16+, CD56+ и HLA-DRII+ > 10	12	25,5
АХЭ в ремиссии, CD56+ > 10; CD16+ и HLA-DRII+ < 10	5	10,6
ХЭ с обострением, CD16+ и HLA-DRII+ > 10; CD56+ < 10	15	31,9
ХЭ в ремиссии, CD16+ > 10, CD56+ и HLA-DRII+ < 10	15	31,9

Таблица 3. Экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону

Table 3. Expression of estrogen and progesterone receptors

Показатели	Экспрессия рецепторов ($n = 47$)		
	слабая	умеренная	сильная
Экспрессия рецепторов к эстрогену			
В железах	21/44,6%	13/27,7%	13/27,7%
В строме	16/34,0%	20/42,6%	11/23,4%
Экспрессия рецепторов к прогестерону			
В железах	35/74,5%	9/19,1%	3/6,4%
В строме	37/78,7%	8/17,0%	2/4,3%

urealyticum выросла у 2 (4,3%) пациенток и степень обсеменности биоптата составила $1,96 \cdot 10^2 \pm 1,34 \cdot 10^3$ КОЕ/мл, $Me = 0,00$. *Ureaplasma parvum* дала рост у 2 (4,3%) пациенток, степень обсеменности составила $1,8 \cdot 10^4 \pm 1,33 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, $Me = 0,00$.

При проведении УЗИ получили следующие результаты: средняя толщина М-эхоВ в первую фазу МЦ составила $4,96 \pm 1,93$ мм ($Me = 4,95$). Отмечалась неоднородность эндометрия у 32 обследованных (68,1%), у 22 пациенток (46,8%) отмечено формирование акустической тени по линии смыкания листков эндометрия, зоны повышенной эхогенности отмечены у 14 (29,8%) пациенток. Толщина эндометрия во вторую фазу МЦ не соответствовала нормальным показателям у 97,9% (46 обследованных), составляя $7,4 \pm 1,34$ мм.

Морфологически хронический эндометрит был верифицирован у всех пациенток (100%). При этом экспрессия маркера плазмоцитов (CD138+) выявлялась у всех пациенток (100%).

Хронический эндометрит без аутоиммунного компонента – у 30 (63,8%) больных. Аутоиммунный хронический эндометрит – у 17 (36,2%) пациенток. Обострение аутоиммунного хронического эндометрита (АХЭ) выявлено у 12 (25,5%) пациенток. Аутоиммунный хронический эндометрит в стадии ремиссии – у 5 (10,6%). Хронический эндометрит с обострением был у 15 (31,9%) пациенток, в стадии ремиссии также у 15 (31,9%) пациенток (табл. 2).

Изучение экспрессии рецепторов показало: слабая экспрессия ER в железах была выявлена у 21 (44,6%), в строме у 16 (34,0%) пациенток; умеренная в железах была у 13 (27,7%) и в строме у 20 (42,6%) пациенток; выраженная экспрессия в железах была у 13 (27,7%), а в строме у 11 (23,4%) пациенток. Слабая экспрессия PR в железах определялась у 35 (74,5%), в строме – у 37 (78,7%) пациенток; умеренная в железах была у 9 (19,1%), в строме – у 8 (17,0%) пациенток; выраженная экспрессия в железах была у 3 (6,4%) и в строме – у 2 (4,3%) пациенток (табл. 3).

Как видно из табл. 3, имеется неравномерная экспрессия ER и PR с преобладанием слабой экспрессии. Это является причиной не всегда адекватной реакции на циклическую гормонотерапию, чему может сопутствовать синдром «тонкого эндометрия», который был выявлен у большинства пациенток. Наиболее восприимчивыми оказались к хроническому процессу рецепторы к прогестерону.

Проведенная комплексная диагностика подтвердила наличие хронического эндометрита. Для выбора тактики ведения пациенток с бесплодием на фоне ХЭ группа пациенток ($n = 47$) была разделена на две подгруппы: подгруппа А, состоящая из 23 пациенток, и подгруппа В, представленная 24 пациентками. Подготовка к беременности включала проведение противовоспалительной терапии, которая заключалась в назначении стандартного лечения, рекомендуемого клиническим протоколом, а также назначение циклической гормонотерапии. В подгруппе А, наряду с этим, проводилась терапия свечами

богвиалуронидаза азоксимер: по 1 свече (3000 МЕ) ежедневно один раз в три дня в течение 60 дней (20 свечей), в подгруппе В препарат богвиалуронидаза азоксимер не назначался.

На фоне терапии в обеих подгруппах исчезли боли и выделения из половых путей. Однако в подгруппе А боли значительно снизились к 7-му дню с регрессом к 60-му дню от начала лечения, а в подгруппе В они продолжали беспокоить 54,2% (13 пациенток), хотя и стали менее интенсивными. В обеих подгруппах выделения были купированы. Болезненность при пальпации и тракциях шейки матки в подгруппе А полностью исчезла к 30-му дню от начала терапии, в подгруппе В у 7 пациенток (29,2%) продолжала беспокоить к тому же временному отрезку.

Проведенный УЗ-контроль через 2 мес. (после окончания курса свечей №20) продемонстрировал значимую разницу в толщине эндометрия между подгруппами: в подгруппе А толщина эндометрия в первую фазу МЦ составила на 7-й день МЦ $7,1 \pm 0,2$ мм и в подгруппе В – $6,6 \pm 0,4$ мм ($p = 0,001$). Во вторую фазу МЦ толщина эндометрия в подгруппе А составила на 23-й день МЦ $9,8 \pm 0,3$ мм и в подгруппе В – $7,0 \pm 0,87$ мм ($p = 0,001$). Полученные данные демонстрируют восстановление морфофункционального состояния эндометрия и рецепторного аппарата у пациенток, получавших препарат Лонгидаза®.

Проведенное ИГХ-исследование продемонстрировало отсутствие экспрессии маркера плазмоцитов (CD138+) у всех обследованных в подгруппе А и наличие CD138+ у 37,5% (9 пациенток из 24) – в подгруппе В.

Из 23 пациенток в подгруппе А у 12 до начала терапии был ХЭ с обострением (52,2%), который купировался и перешел в ремиссию у всех 12 обследованных. У 12,5% (3 пациентки) подгруппы А до проведения терапии был АХЭ с обострением, который также был купирован, в отличие от подгруппы В (табл. 4). АХЭ в ремиссии в подгруппе А был до проведения терапии у 4,3% (1 пациентка) и ХЭ в ремиссии у 30,4% (7 пациенток), что показано в табл. 4. В отличие от подгруппы А, в подгруппе В после

● **Таблица 4.** Экспрессия CD16+, CD56+ и HLA-DRII+ в эндометрии в подгруппах А и В после курса противовоспалительной терапии

● **Table 4.** Expression of CD16+, CD56+ and HLA-DRII+ in the endometrium in subgroups A and B after anti-inflammatory therapy course

Показатель	Подгруппа А (n = 23)		Подгруппа В (n = 24)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Обострение АХЭ	3/13,1%	0	9/37,5%	3/12,5%
АХЭ в ремиссии	1/4,3%	4/17,4%	4/16,7%	10/41,7%
ХЭ с обострением	12/52,2%	0	3/12,5%	1/4,1%
ХЭ в ремиссии	7/30,4%	19/82,6%	8/33,3%	10/41,7%

курса противовоспалительной терапии у 12,5% (3 пациентки) выявлен АХЭ с обострением при проведении ИГХ и у 4,1% (1 пациентка) ХЭ с обострением (табл. 4).

В течение года в подгруппе А беременность наступила у 17 пациенток, что составило 73,9%, и в подгруппе В – у 12 пациенток (50,0%), при $p = 0,002$.

ВЫВОДЫ

Таким образом, диагностический комплекс, включающий культуральное, морфологическое и ИГХ-исследование эндометрия, позволяет верифицировать диагноз «хронический эндометрит». Лечение, согласно имеющемуся протоколу, позволяет у половины пациенток с бесплодием на фоне ХЭ, в т. ч. и аутоиммунного, добиться наступления беременности. Однако использование на фоне стандартной терапии препарата богвиалуронидаза азоксимер позволяет на 23,9% повысить частоту наступления беременности у пациенток с бесплодием на фоне хронического эндометрита.

Поступила / Received 28.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2022
Принята в печать / Accepted 19.08.2022



Список литературы / References

1. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит. Современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(5):69–74. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74>. Radzinsky V.E., Petrov Yu.A., Polina M.L. Chronic endometritis: current aspects. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(5):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74>.
2. Оздоева И.М-Б., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: изменения основных звеньев иммунитета. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020;(4):26–30. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13050>. Ozdoeva I.M-B., Petrov Yu.A. Chronic endometritis: changes in the main links of immunity. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2020;(4):26–30. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13050>.
3. Cincinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U. et al. Resta Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2014;30(2):323–330. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu292>.
4. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. *Медицинский совет*. 2018;(7):45–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-46-49>. Manukhin, I.B., Sementsova N.A., Mitrofanova Yu.Yu., Livshits L.Yu. Chronic endometritis and habitual miscarriage. *Meditinskij Sovet*. 2018;(7):45–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-46-49>.
5. Марченко Л.А., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В., Гомболовская Н.А., Муравьева В.В., Припутневич Т.В., Анкирская А.С.. Клинические и микробиологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;(2):45–52. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/686>. Marchenko L.A., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V., Gombolevskaya N.A., Muravieva V.V., Priputnevich T.V., Ankirkaya A.S. Clinical and Microbiological Aspects of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2016;(2):45–52. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/686>.
6. Лызикова Ю.А., Рублевская Е.И. Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: клинико-микробиологические особенности. *Охрана материнства и детства*. 2017;(2):5–7. Режим доступа: <https://files.simurg-mp.com/documents/journals/Zhurnal%202-30.2017.pdf>. Lyzikova Yu.A., Rublevskaya E.I. Chronic endometritis in patients of reproductive age: clinical and microbiological features. *Okhrana Materinstva i Detstva*. 2017;(2):5–7. (In Russ.) Available at: <https://files.simurg-mp.com/documents/journals/Zhurnal%202-30.2017.pdf>.

7. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Беженарь В.Ф., Сутурина Л.В. и др. *Воспалительные болезни женских генитальных органов: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr643.pdf>. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Refugee V.F., Suturina L.V. *Inflammatory diseases of the female pelvic organs: clinical recommendations*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr643.pdf>.
8. Баранов И.И., Кукарская И.И., Карабалис Л.Ю., Суханов А.А., Виницкий А.А. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;(4):65–71. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14008>. Baranov I.I., Kukarskaya I.I., Karakhialis L.Yu., Sukhanov A.A., Vinitksy A.A. Complex approach to pelvic inflammatory diseases treatment. *Akushерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;(4):65–71. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14008>.
9. Суханов А.А., Карабалис Л.Ю., Кукарская И.И., Баранов И.И. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Акушерство и гинекология*. 2018;(12):125–131. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.125-130>. Sukhanov A.A., Karakhialis L.Yu., Kukarskaya I.I., Baranov I.I. Multicomponent therapy of patients with inflammatory diseases of the pelvic organs. *Akushерство и гинекология (Russian Federation)*. 2018;(12):125–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.125-130>.
10. Халафян А.А. *STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей*. М.; 2010. 491 с. Khalafyan A.A. *STATISTICA 6. Mathematical statistics with elements of probability theory*. Moscow; 2010. 491 p. (In Russ.)

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Карабалис Л.Ю., Жигаленко А.Р.

Написание текста – Карабалис Л.Ю., Кононенко Т.С.

Сбор и обработка материала – Карабалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Кононенко Т.С., Пенжоян М.А.

Обзор литературы – Карабалис Л.Ю., Пенжоян М.А.

Перевод на английский язык – Жигаленко А.Р., Кононенко Т.С.

Анализ материала – Карабалис Л.Ю., Жигаленко А.Р.

Статистическая обработка – Карабалис Л.Ю., Пенжоян М.А.

Редактирование – Карабалис Л.Ю., Пенжоян М.А., Кононенко Т.С.

Утверждение окончательного варианта статьи – Карабалис Л.Ю.

Contribution of authors:

Study concept and design – Liudmila Yu. Karakhialis, Anzhela R. Zhigalenko

Text development – Liudmila Yu. Karakhialis, Tatyana S. Kononenko

Collection and processing of material – Liudmila Yu. Karakhialis, Anzhela R. Zhigalenko, Tatyana S. Kononenko, Milena A. Penzhoyan

Literature review – Liudmila Yu. Karakhialis, Milena A. Penzhoyan

Translation into English – Anzhela R. Zhigalenko, Tatyana S. Kononenko

Material analysis – Liudmila Yu. Karakhialis, Anzhela R. Zhigalenko

Statistical processing – Liudmila Yu. Karakhialis, Milena A. Penzhoyan

Editing – Liudmila Yu. Karakhialis, Milena A. Penzhoyan, Tatyana S. Kononenko

Approval of the final version of the article – Liudmila Yu. Karakhialis

Информация об авторах:

Карабалис 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; lomela@mail.ru

Кононенко Татьяна Сергеевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kononenkotc@yandex.ru

Жигаленко Анжела Рубеновна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; главный врач, Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции; 350007, Россия, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1; kspsir@mail.ru

Пенжоян Милена Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; m.penzhoyan@yandex.ru

Information about the authors:

Liudmila Yu. Karakhialis, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction; 1, Ploshchad Pobedy St., Krasnodar, 350007, Russia; lomela@mail.ru

Tatyana S. Kononenko, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kononenkotc@yandex.ru

Anzhela R. Zhigalenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Chief Physician, Krasnodar Regional Centre of Family Health Protection and Reproduction; 1, Ploshchad Pobedy St., Krasnodar, 350007, Russia; kspsir@mail.ru

Milena A. Penzhoyan, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; m.penzhoyan@yandex.ru

Инозин пранобекс в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (опыт клинического применения)

И.О. Боровиков[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>, bio2302@mail.ru

И.И. Куценко, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>, luzum69@mail.ru

В.П. Булгакова, <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>, bvp1082@mail.ru

А.А. Горбулина, <https://orcid.org/0000-0001-5749-4193>, nastyagorbulina@bk.ru

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

Резюме

Введение. В статье отражен опыт лечения пациенток с папилломавирус-ассоциированным поражением шейки матки – цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (CIN I) с применением иммуностимулятора с противовирусной активностью (инозин пранобекс таблетки 500 мг) с оценкой клинической и микробиологической эффективности.

Цель. Оценить эффективность иммуномодулирующей и противовирусной терапии больных цервикальными интраэпителиальными неоплазиями легкой степени препаратом, содержащим инозин пранобекс.

Материалы и методы. Приведен опыт лечения препаратом, содержащим инозин пранобекс (таблетки 500 мг), 78 женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени (36 мес. мониторинга). Методы: кольпоскопия, цитологическое исследование соскобов шейки матки, Pap-тест, ПЦР ВПЧ (качественный и количественный), иммуноцитохимический (определение маркеров p16ink4D, Ki-67).

Результаты. Представленный опыт терапии с проведением трехгодичного мониторинга пациенток с диагнозом «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени (CIN I)» с использованием перорального иммуностимулятора с противовирусной активностью – инозин пранобекс (1000 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней 1 раз в год) показал его высокую клиническую (84,2%) и микробиологическую (83,3%) эффективность с хорошей переносимостью препарата.

Выводы. Иммунотропная и неспецифическая противовирусная монотерапия с использованием препарата для перорального применения, содержащего инозин пранобекс, показала высокую клиническую (нормализация кольпоскопической картины – 83,3%, цитогистологически подтвержденное отсутствие CIN в цервикальных соскобах – 85,9%) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ – 83,3%) эффективность в течение трехгодичного мониторинга.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени, инозин пранобекс, монотерапия, иммуностимулятор

Для цитирования: Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Горбулина А.А. Инозин пранобекс в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (опыт клинического применения). Медицинский совет.

2022;16(16):75–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-2>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inosine pranobex in the treatment of mild cervical intraepithelial neoplasia (experience of clinical use)

Igor O. Borovikov[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>, bio2302@mail.ru

Irina I. Kutsenko, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>, luzum69@mail.ru

Vera P. Bulgakova, <https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>, bvp1082@mail.ru

Anastasia A. Gorbulina, <https://orcid.org/0000-0001-5749-4193>, nastyagorbulina@bk.ru

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

Abstract

Introduction. The article reflects the experience of treating patients with papillomavirus-associated lesion of the cervix – mild cervical intraepithelial neoplasia (CIN I) with the use of an immunostimulant with antiviral activity – inosine pranobex (tablets 500 mg) with an assessment of clinical and microbiological efficacy.

Aim. Evaluation of the effectiveness of immunomodulatory and antiviral therapy in patients with mild cervical intraepithelial neoplasia with a drug containing inosine pranobex.

Materials and methods. An analysis of treatment with a drug containing inosine pranobex (tablets 500 mg) of 78 women with CIN I (36 months of monitoring) was carried out. Methods: colposcopy, histological examination of biopsy specimens of cervical areas, Pap-test, PCR HPV (qualitative and quantitative), immunohistochemical (determination of markers p16ink4D, Ki-67).

Results. Presented experience of therapy with three-year monitoring of patients diagnosed with CIN I am using an oral immunostimulant with antiviral activity – inosine pranobex – (1000 mg 3 times a day for 28 days 1 time per year, showed its high clinical (84.2%) and microbiological (83.3%) efficacy with satisfactory tolerability of the drug.

Conclusion. Immunotropic and nonspecific antiviral monotherapy with an oral inosine pranobex drug showed high clinical (recovery of colposcopic status – 83.3%, cytohistologically confirmed absence of CIN in cervical scrapings – 85.9%) and microbiological (PCR-negative HPV – 83.3%) efficacy during the three-year monitoring.

Keywords: papillomavirus infection, mild cervical intraepithelial neoplasia, inosine pranobex, monotherapy, immunostimulant

For citation: Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Gorbulina A.A. Inosine pranobex in the treatment of mild cervical intraepithelial neoplasia (experience of clinical use). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(16):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-2>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [1–3]. Последние статистические данные показали, что у 500 000 женщин в год диагностируют цервикальную карциному [4, 5]. В РФ распространенность РШМ составляет 126,8 на 100 тыс. населения, а летальность в течение одного года с момента установления диагноза – 13,5%, при этом за 10 лет заболеваемость данной патологией в РФ выросла на 25%, а смертность – на 4,31% [1, 6]. Тяжелые формы цервикальной неоплазии (CIN) являются предраковыми заболеваниями, являясь, по сути, продуктивной fazой папилломавирусной инфекции (ПВИ), которая, по данным мировых исследований, в 70–80% при адекватном иммунном статусе ВПЧ-носителя способна спонтанно регрессировать в течение 1–2 лет, но 30% проявляют себя как рефрактерная инфекция, способная к дальнейшей интраэпителиальной пролиферативной активности, ведущей к малигнизации [2, 5–8]. Существует достаточно доказательств в поддержку гипотезы о том, что иммунологический статус хозяина и иммунные девиации, вызванные вирусом, ответственны за персистирующую инфекцию и последующее развитие цервикальной неоплазии [1, 3, 9–12]. Иммунная система устраняет вирус и распознает опухолевый антиген, связанный с цервикальным канцерогенезом, при этом как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ жизненно важны для регрессии ВПЧ-инфекции [8, 12, 13].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями 2020 г. [14] и зарубежными руководствами по скринингу цервикальной карциномы (NCCN), в большинстве случаев у женщин с диагностированным CIN I рекомендуется наблюдение, сопровождаемое ежегодными скрининговыми Pap-тестами с расширенной кольпоскопией [3, 14, 15]. При этом до сих пор обсуждаются вопросы необходимости различных терапевтических воздействий при легкой степени цервикального ВПЧ-поражения, которые варьируют от пассивного наблюдения до широкого применения эксцизионных методов лечения [1, 4, 13–16]. Тем не менее решение о расширенном применении эксцизионных методов терапии может привести к полипрограммии, особенно у транзиторных ВПЧ-носителей, с возникновением непредсказуемых ятрогенных осложнений, что, с одной стороны, может

ухудшить комплаентность проводимого таким пациентам менеджмента, а с другой – окажет большое экономическое давление на больного, здравоохранение и общество в целом [2, 17]. При этом эффективность хирургических методов лечения CIN варьирует в пределах 30–80%, а частота рецидивов составляет 10–35% [12, 17, 18]. Именно поэтому уже на протяжении нескольких десятилетий ведется поиск консервативных лечебных воздействий, способных элиминировать папилломавирусную инфекцию и препятствовать развитию индуцированных ей неопластических процессов в эпителиальных клетках [4, 13, 18, 19].

На сегодняшний день не существует специфических противовирусных препаратов, способных полностью элиминировать вирус папилломы человека из организма хозяина [5, 13, 19]. При этом, когда имеются нарушения защитных систем в организме хозяина и они не способны к адекватному ответу на вирусное воздействие, может быть необходима его модуляция [16, 20]. В связи с чем на сегодняшний день основной целью лечения является устранение условий, приводящих к манифестиации ПВИ, таких как нормализация цервико-вагинального гомеостаза с коррекцией локального микробиоценоза и иммунного статуса [18–21].

Инозин пранобекс – синтетическое производное пурина, является иммунотропным и противовирусным препаратом, состоящим из соотношения 1:3 инозина и димепранолацедобена, с 1971 г. входит в когорту наиболее часто применяемых препаратов в лечении клеточно-опосредованного иммунодефицита, связанного с ВПЧ и другими персистирующими вирусными инфекциями [15, 17, 19–23]. Данная терапевтическая субстанция способна стимулировать цитохимические процессы в макрофагах с активацией лимфоцитарного звена, также стимулируя экспрессию мембранных рецепторов Т-хелперов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает выработку провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-2), снижая активность образования противовоспалительных цитокинов (IL-4). Также инозин пранобекс потенцирует опосредованную стимуляцию синтеза IFN γ и повышение проапоптотической активности ВПЧ-инфицированных цервикальных эпителиальных клеток и обладает антиangiогенной активностью [19, 20, 23]. Инозин пранобекс, обладая прямой противовирусной активностью, способствует ингибированию вирусной РНК и дигидроптероат-

синтетазы, участвующей в репликации вирусов¹ [19, 21, 23, 24]. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования доказали, что иммуномодуляция с противовирусным воздействием препаратом, содержащим инозин пранобекс, приводит к элиминации ВПЧ и восстановлению нормальной цитоархитектоники шейки матки, снижая частоту рецидивов CIN [19, 21–23, 25–33].

На российском фармацевтическом рынке в настоящий момент существует несколько препаратов, содержащих в своем составе инозин пранобекс, при этом наиболее известным и часто назначаемым является Граприносин® (таблетки 500 мг, Gedeon Richter, Co. Ltd.; Венгрия-Россия; код ATХ: J05AX05, Прочие противовирусные препараты) с прямым показанием «генитальные папилломавирусные инфекции у мужчин и женщин».

Исходя из вышеизложенного, цель исследования – представить собственный опыт лечения больных ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями легкой степени препаратом с иммуностимулирующим в сочетании с неспецифическим противовирусным действием, содержащим инозин пранобекс, – Граприносин®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное открытое наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики в амбулаторных условиях в течение трех лет (сроки проведения: декабрь 2018 – июнь 2022 гг.) собственных результатов терапии 84 женщин с верифицированным диагнозом «ВПЧ-ассоциированная цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени» (шифр МКБ-10 – N87.0: Слабо выраженная дисплазия шейки матки. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) I степени) (до конца исследования дошло 78 пациенток). Обследование пациенток проводилось согласно приказу №1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» МЗ РФ, клиническим рекомендациям РОАГ «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» [14]. Клиническая база – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Пациентки получали терапию препаратом, содержащим инозин пранобекс (Граприносин®), перорально по 2 таблетки (1 000 мг) 3 раза (3 000 мг в сутки) в течение 28 дней (1 раз в год – всего 3 курса). Эффективность лечения оценивалась по количеству пациенток с отсутствием кольпоскопических и гистологических проявлений CIN, а также отсутствию рецидивов заболевания в течение трехгодичного мониторинга.

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией ВМА (2013 г., Форталеза, Бразилия), правила Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, (GCP), 2016 г.,

Астана) и Правила клинической практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ №200н, 2016 г.). Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, были ознакомлены с целью и дизайном работы. План исследования одобрен этическим комитетом КубГМУ (выписка из протокола локального этического комитета №33 от 23.11.2018 г.).

Критерии включения:

- наличие диагностированной CIN I;
- отсутствие терапии иммуномодулирующими препаратами в период исследования;
- способность, по мнению исследователя, выполнять требования протокола;
- информированное согласие на участие в соответствии с правилами GCP.

Критерии исключения:

- возраст больных до 18 лет и старше 35 лет;
- сопутствующая тяжелая экстрагенитальная патология;
- беременность и кормление грудью;
- гиперчувствительность к предлагаемым лекарственным средствам;
- отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки.

Методы исследования: расширенная кольпоскопия; цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервика (Pap-test); HPV Digene-test® (Abbot-Digene, USA) для качественного и количественного выявления ДНК ВПЧ; биопсия шейки матки с морфологией, иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование – определение маркеров p16ink4D, Ki-67 и двойного окрашивания p16ink4D/Ki-67 – «двойная метка» (тест-система CINtec PLUS Kit, Germany).

Критериями оценки клинической и микробиологической эффективности являлись [24]:

- полное клиническое выздоровление и микробиологическая санация: отсутствие признаков цервикальной неоплазии, отрицательный результат цитологического исследования цервикального соскоба и неопределенная вирусная нагрузка при ПЦР-исследовании;
- улучшение: значительные уменьшения кольпоскопических признаков при положительном результате цитологического и/или молекулярно-биологического исследований;
- рецидив: повторное появление CIN I и положительных результатов микробиологического, цитологического и молекулярно-биологического исследований в течение 2 мес. и более после завершения курса лечения;
- ухудшение: переход CIN I в CIN II–III.

Комплементность терапии оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грин) [25].

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической величины (M), стандартного отклонения (SD) в формате M (SD) и статистической значимости различий между показателями (P) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента – Фишера с использованием программы Statistica 6.0.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Граприносин®, таблетки 500 мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин, принимавших участие в исследовании, был 28,6 (3,8) года (95% ДИ 22; 35). Средний возраст менархе в группе – 12,3 (2,2) года, полового дебюта – 17,6 (2,4) года, среднее время от менархе до полового дебюта – 4,1 (1,2) года ($p < 0,05$).

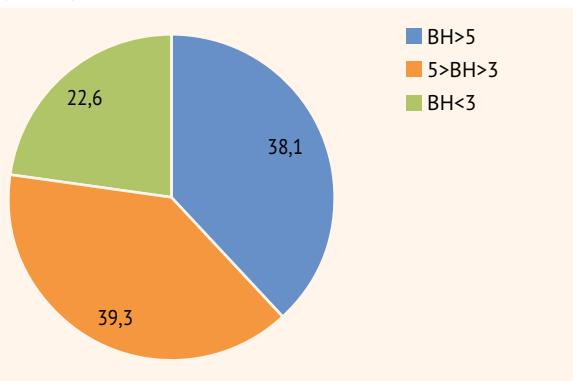
При первичном обследовании результаты Digene-исследования показали клинически значимую вирусную нагрузку (ВН) (более 3 Лг-копий ДНК ВПЧ на 100 000 клеток человека) у 33/84 (39,3%) пациенток с CIN I, повышенную («порог прогрессии» – более 5 Лг-геномов ДНК ВПЧ) – у 32/84 (38,1%), т. е. в сумме «значимая» ВН была зарегистрирована у 65/84 (77,4%) женщин (рис. 1).

Основными типами ВПЧ при CIN I являлись 16 (65,1%), 18 (39,7%), 35 (18,6%) и 51 (24,6%). Из низкоонкогенных типов вирусов эпидемиологическое значение имеют также типы 6 (11,2%) и 11 (17,1%) (рис. 2). Сочетания нескольких типов ВПЧ зарегистрированы в 44,0% (37/84) ПЦР-образцов.

Цитоморфологическое исследование соскоба шейки матки методом жидкостной цитологии (Pap-Smear-test) с детекцией кольцоцитарной клеточной атипии (гистологическая картина – вакуолизация цитоплазмы с перинуклеарным «гало» на фоне гиперхромии и пикноза ядер и базальноклеточная гиперплазия) подтверждало диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени.

● **Рисунок 1.** Вирусная нагрузка (Лг геномов ВПЧ на 100000 кл/чел) (n = 84)

● **Figure 1.** Viral load (Lg genomes HPV per 100000 human cells) (n = 84)



● **Рисунок 2.** Типы ВПЧ (n = 84)

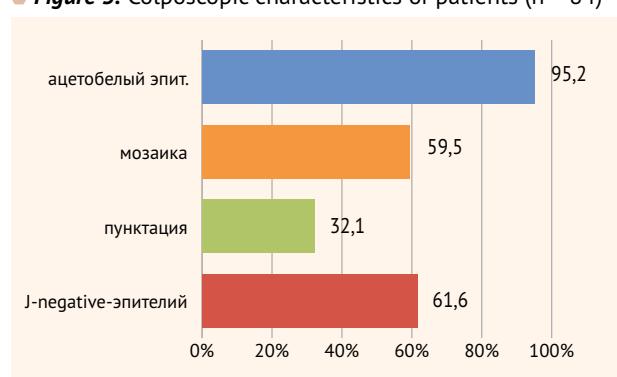
● **Figure 2.** HPV types (n = 84)



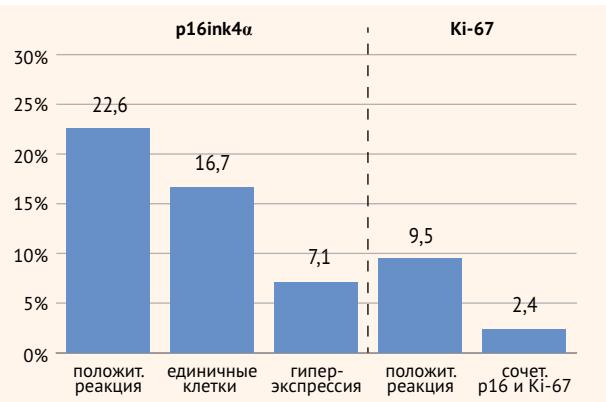
У большинства пациенток после проведения расширенной кольпоскопии (кольпоскоп Carl Zeiss OPMI PICO, Germany) выявлены изменения слизистых воспалительного характера, характерные для специфического вагинита и цервицита (неярко выраженная гиперемия слизистой влагалища, волнистая поверхность на большом протяжении эпителия шейки матки и влагалища). Аномальная картина, характерная для CIN I, являясь основным критерием для постановки диагноза, визуализировалась у всех пациенток и соответствовала I степени аномальных кольпоскопических картин: слабо выраженное поражение (Международная классификация кольпоскопических терминов, Рио-де-Жанейро, 2011): тонкий ацетобелый с неровными нечеткими краями – 95,2% и йоднегативный эпителий – 61,6%, нежная мозаика – 59,5% и пунктуация – 32,1%. Сочетания нескольких аномальных кольпоскопических картин (ацетобелого эпителия, мозаики, пунктуации, йоднегативного эпителия) у наших пациенток выявлены в 57,1% кольпоскопических картин (рис. 3).

При проведении кольпоскопии брались образцы для проведения иммуногистохимического исследования экспрессии p16INK4a и Ki-67. Также оценивалась их коэкспрессия (рис. 4). Всего позитивных p16INK4a-пациенток выявлено 22,6% (19/84), Ki-67 – 9,5% (8/84). Случаев гиперэкспрессии p16INK4a зарегистрировано 7,1% (6/84),

● **Рисунок 3.** Кольпоскопическая характеристика пациенток (n = 84)



● Рисунок 4. Частота детекции p16ink4α и Ki67 (n = 84)
 ● Figure 4. Frequency detection of p16ink4α and Ki67 (n = 84)



а коэкспрессия p16ink4D/Ki-67 с двойным окрашиванием («dual stain»): коричневой цитоплазмой (p16) и красным ядром (Ki-67) – в 2/84 случаях (2,4%), что прогностически неблагоприятно в плане прогрессирования неопластических процессов.

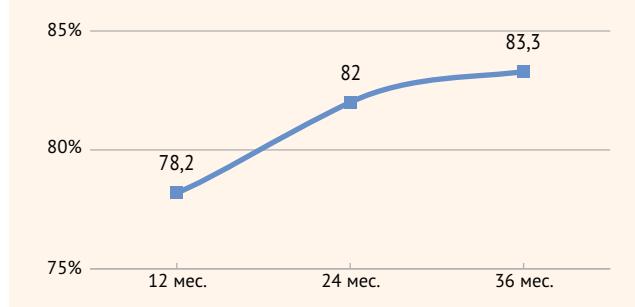
Полученные данные свидетельствуют, что детекция онкомаркера p16 и маркера пролиферации Ki-67 при CIN I (особенно «двойной метки») свидетельствует о начале реализации неопластических процессов в эпителиальных клетках цервикальной зоны, что является важным фактором в понимании патогенеза этой патологии. При этом наличие у трети пациенток с CIN I, особенно ассоциированной с ВПЧ, высокого канцерогенного риска, экспрессии p16ink4α и Ki-67 является признаком, с достаточной долей вероятности указывающим на возможность утяжеления неопластического процесса, что обосновывает необходимость проведения иммунотропной и противовирусной терапии.

В течение 36 мес. мониторинга 6 пациенток выбыли из исследования (2 – беременность, 2 – пропуск контрольных визитов, 2 – эксцизионная терапия до окончания мониторинга: коэкспрессия p16ink4D/Ki-67), т. е. в окончательном исследовании осталось 78 пациенток.

Эффективность терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени (n = 78) препаратом, содержащим инозин пранобекс, оценивалась по результатам кольпоскопического, цитологического, иммуногистохимического и микробиологического

● Рисунок 5. Динамика нормализации кольпоскопической картины (n = 78)

● Figure 5. Colposcopic picture dynamics of normalization (n = 78)



исследования каждые 12 мес. в течение трехгодичного мониторинга. На фоне проведения иммуномодулирующей и противовирусной терапии при выявлении нарушений вагинального микробиоценоза была проведена его коррекция.

Клинико-морфологическая эффективность. Оценка динамики кольпоскопической картины у наших пациенток показала визуальную картину, соответствующую кольпоскопическим понятиям «норма» через 12 мес. мониторинга у 78,2% (61/78) женщин. Через 24 мес. (второй год наблюдения) зарегистрировано увеличение количества таких пациенток до 82,0% (64/78), еще через 12 мес. (третий год наблюдения) остались практически такие же результаты – 83,3% (65/78) (рис. 5).

Цитологическое исследование цервикального соскоба на этих же сроках мониторинга выявило отсутствие признаков койлоцитарной атипии эпителиальных клеток через 12 мес. у 75,6% (59/78) пациенток, через 24 и 36 мес. доля таких женщин увеличилась до 85,9% (67/78) (рис. 6). При этом у 3,8% (3/78) пациенток за 36 мес. наблюдения возник рецидив заболевания (CIN I, подтвержденная как кольпоскопически, так и цитологически), а у двух женщин (2,6%) произошло утяжеление процесса – цервикальная неоплазия средней степени тяжести (CIN II) – этим больным проведена эксцизионная терапия.

Несмотря на то что детекция биомаркеров не может служить критерием эффективности проводимой терапии, мы провели их динамическую оценку, которая показала, что гиперэкспрессия p16ink4D у пациенток в течение годового мониторинга сократилась с 16,7 до 3,8% (в 4,4 раза), Ki-67 на данном сроке определен лишь у одной (1,3%) исследуемой, причем с «dual stain» – коэкспрессией p16ink4D/Ki-67 и утяжелением процесса до CIN II (рис. 7). В течение 36 мес. мониторинга пациенток с определяемыми биомаркерами зарегистрировано 2/78 (2,6%) – также проведена эксцизионная терапия.

Микробиологическая эффективность. Как уже говорилось выше, полной элиминации вируса папилломы человека современными лекарственными средствами добиться невозможно, но при этом, уменьшая количество пораженных эпителиальных клеток, активизируя иммунную систему, можно существенно снизить вирусную нагрузку до значений, когда персистенция ВПЧ не будет потенцировать неопластические процессы в тканях. Мониторинг

● Рисунок 6. Динамика нормализации цитологической картины (n = 78)

● Figure 6. Cytologic picture dynamics of normalization (n = 78)

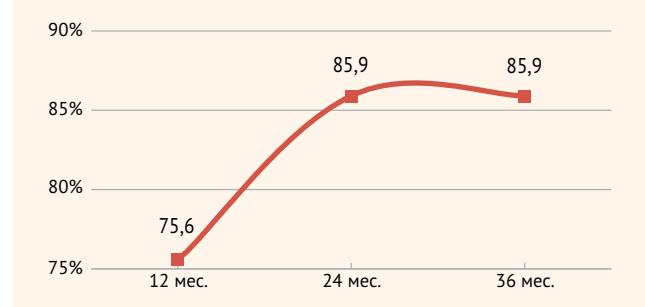
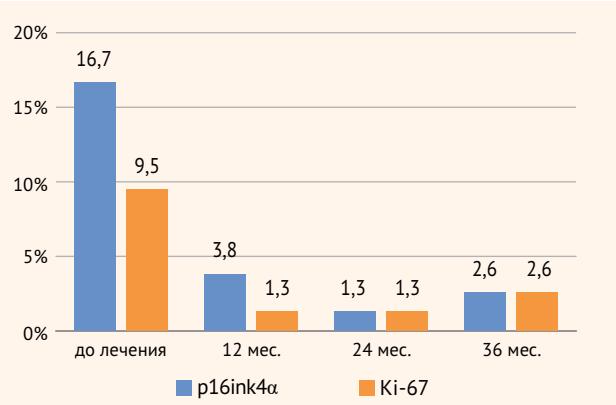


Рисунок 7. Динамика гиперэкспрессии p16ink4a/Ki-67 (n = 78)
Figure 7. Hyperexpression p16ink4a/Ki-67 dynamics (n = 78)



в течение 36 мес. нагрузки ДНК ВПЧ в цервикальном эпителии на фоне терапии препаратом, содержащим инозин пранобекс, показал ПЦР-негативацию или клинически незначимую вирусную нагрузку ($\text{Lg} < 3$) у 65/78 (83,3%) пациенток (рис. 8).

Таким образом, установлена высокая клиническая эффективность в лечении CIN I препаратом, содержащим инозин пранобекс: по результатам колпоскопического (85,9%), цитологического (83,3%) и микробиологического (83,3%) исследования (в сумме за 36 мес. мониторинга – 84,2%). Эксцизионная терапия в связи с сохранением клинических признаков CIN I или утяжелением до CIN II в сумме проведена 12/78 (15,4%) пациенткам.

Комплементность. Все пациентки с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени, включенные в данное исследование, выполняли рекомендации, соответствующие правилам ведения клинического протокола (Good Clinical Practice, 2016). Местные побочные реакции в виде умеренной тошноты, снижения аппетита отмечены у 4/78 (5,1%) респонденток, одна пациентка (1,3%) отмечала появление тяжести в височной области на фоне приема препарата, при этом они продолжили проводимую терапию. Других нежелательных эффектов не зарегистрировано. Оценка комплементности лекарственного средства Гроприносин® по шкале Мориски – Грин, соответствующая четырем баллам, дана 72/78 (92,3%) женщинами, включенными в исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ

До сих пор некоторые из канцерогенных механизмов папилломавирусной инфекции до конца не изучены, особенно это касается взаимоотношений между персистенцией ВПЧ в организме хозяина и неоднозначным иммунным ответом на воздействие вируса. Исследования по эффективности иммуномодулирующей и противовирусной терапии в лечении ассоциированных с ВПЧ заболеваний ведутся уже не одно десятилетие. Поиск научных материалов по данной проблеме показал, что уже около 20 лет анализируются данные об эффективности использования препаратов, содержащих инозин пранобекс, в лечении пациенток с церви-

кальными неоплазиями. При этом именно в странах Восточной Европы, и особенно в России, где иммунотропная терапия нашла широкое применение, проводилось большинство исследований по использованию препаратов, содержащих инозин пранобекс, при данной патологии [6, 20–23, 26–33].

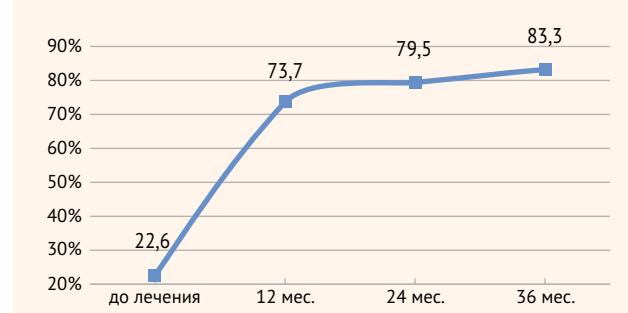
В.О. Бицадзе и соавт. в 2016 г. сообщили, что комбинированная терапия, включающая инозин пранобекс, элиминировала ВПЧ в 98% случаев и снижала относительную частоту рецидивов в 3 раза [26]. М.Р. Рахматулина, проанализировав в 2017 г. проведенные российские исследования, пришла к выводу, что инозин пранобекс в лечении ВПЧ-ассоциированной патологии у женщин обладает 87,5–97,0% клинической эффективностью в комбинированной терапии и 72,4–95,0% – в монотерапии [27].

М.И. Елисеева и соавт. в 2012 г. оценили эффективность лечения 5 650 женщин с генитальной ВПЧ-инфекцией из 33 городов РФ до и после монотерапии инозин пранобексом и комбинированного лечения: через 6 мес. элиминация ВПЧ без лечения произошла в 22,6% всех случаев, частота ВПЧ-негативации составила 35,5, 54,8 и 84,2% после обычного, однократного и комбинированного лечения инозин пранобексом соответственно [28]. Таким образом, комбинированная терапия с использованием препаратов, содержащих инозин пранобекс, имела наибольшую эффективность с точки зрения элиминации ВПЧ и регресса связанных с ним заболеваний [28].

Т.Ю. Пестрикова и В.А. Пушкарь в 2015 г. оценили эффективность лечения инозин пранобексом 123 пациенток с ВПЧ-ассоциированной (ВПЧ 16 и ВПЧ 18) цервикальной патологией: лечение инозин пранобексом остановило прогрессирование CIN I у $96,23 \pm 2,62\%$ женщин, включенных в исследование, а цервикальный клиренс ВПЧ показал элиминацию вируса у 91,06% пациенток, получавших инозин пранобекс [30]. Также Т.Ю. Пестрикова и соавт. в 2017 г., используя колпоскопию, Рар-тест и ПЦР для детекции ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, оценили эффективность лечения инозин пранобексом 39 женщин с ВПЧ-ассоциированным цервицитом (3 курса по 3 000 мг ежедневно с 10-дневными интервалами между курсами) – вирусная нагрузка снизилась до клинически незначимого уровня у 17,95% женщин и составила 74,36% клиренса ВПЧ [30]. Более 3 лет И.М. Ордиянц и соавт. наблюдали за 80 пациентами с пер-

Рисунок 8. Динамика ПЦР-негативации HPV (n = 78)

Figure 8. PCR HPV-negativation dynamics (n = 78)



систрирующей цервикальной ВПЧ-инфекцией (CIN I-II) с применением комбинации радиоволновой коагуляции и трех курсов по 1 000 мг инозин пранобекса трижды в день (10 дней с интервалами 14 дней между курсами – эффективность лечения составила 97,5% [6]. П.В. Буданов и соавт. в 2015 г. наблюдали 56 женщин с CIN I в возрасте 19–35 лет, которые были разделены на две группы: I (n = 25) – монотерапия (1 000 мг инозин пранобекса 3 раза в день в течение 10 дней), II (n = 31) – абляция + инозин пранобекс в той же дозе с оценкой эффективности: кольпоскопия, Пар-тест и ПЦР [31]. В I группе клиническая эффективность составила 68%, ПЦР ВПЧ шейки матки выявила элиминацию у 88% пациенток через 6 мес. после лечения, во II группе комбинированное лечение показало эффективность у 93,5% [31], т. е. какmono-, так и комбинированная терапия инозин пранобексом показала достаточно высокую эффективность в лечении ВПЧ-ассоциированных CIN I [31]. И.Н. Григорьева и соавт. в 2007 г. оценили эффективность комбинированного лечения женщин с CIN, вызванной ВПЧ 16-го и 18-го типов: после лечения инозин пранобексом элиминация вирусов зарегистрирована у 77,8% женщин с ВПЧ 16 и 50,0% – с ВПЧ 18 [32]. Также А.Г. Кедровой и соавт. в 2017 г. был проведен 6-месячный мониторинг 128 пациентов с цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени (LSIL), которые были разделены на 3 группы: в I группе 48 женщин лечились в течение 28 дней шестью таблетками инозин пранобекса по 500 мг, принимаемыми с интервалом в 8 ч, во II группе 41 женщину лечили той же дозой инозин пранобекса в течение 14 дней, в III группе 39 женщин не получали лечения – клиническая эффективность составила 93,7, 78,0 и 43,6% в I, II и III группах соответственно [33].

ВЫВОДЫ

ВПЧ-ассоциированная цервикальная интраэпителиальная неоплазия обладает высокой распространенностью в популяции, способностью к утяжелению неопластического процесса и, несмотря на наличие первичной профилактики в виде вакцинации, является одной из основных причин женского онкогенеза (рак шейки матки). Несмотря на доказанную четкую связь между персистенцией ВПЧ и иммунитетом человека, основные механизмы данных взаимодействий до конца не выяснены. При этом иммунотропная и неспецифическая противовирусная монотерапия женщин с диагнозом «Слабо выраженная дисплазия шейки матки (CIN I)» с использованием препарата для перорального применения, содержащего инозин пранобекс (Гроприносин®), в виде таблеток (1 000 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней 1 раз в год) показала высокую клиническую (нормализация кольпоскопической картины – 83,3%, цитогистологически подтвержденное отсутствие CIN в цервикальных соскобах – 85,9%) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ – 83,3%) эффективность в течение трехгодичного мониторинга со снижением количества рецидивов предраковых заболеваний шейки матки с хорошей переносимостью данного лекарственного средства.

Вышеперечисленные данные согласуются с исследованиями других авторов [6, 19–21, 27–33], где также была определена высокая эффективность препаратов, содержащих инозин пранобекс, в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области.

Поступила / Received 29.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2022
Принята в печать / Accepted 24.08.2022

Список литературы / References

1. 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/jarticles_acu/263.html?SSr=4601348bf011fffffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhia L.K. Cervical intraepithelial neoplasia: a modern view on the problem and solutions. *Akushерство и Гинекология: Новости, Мнения, Обучение*. 2016;(4):92–101. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/ru/jarticles_acu/263.html?SSr=4601348bf011fffffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
2. Jain M.A., Limaem F. Cervical Intraepithelial Squamous Cell Lesion. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644501>.
3. Nourrisson A., Lepetit H., Marty M., Garrigue I., Brun J.L. Regression of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2) managed expectantly. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022;51(8):102442. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102442>.
4. Винокурова С.В. Генетические и эпигенетические механизмы регуляции вирусов папиллом человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2016;(3):18–25. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-2-18-25>.
Vinokurova S.V. Genetic and epigenetic mechanisms of regulation of human papillomaviruses. *Uspehi Molekularnoj Onkologii*. 2016;(3):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-2-18-25>.
5. Cokan A., Pakiž M., Serdinšek T., Dovnik A., Kodrič T., Repše Fokter A. et al. Comparison of Conservative Treatment of Cervical Intraepithelial Lesions with Imiquimod with Standard Excisional Technique Using LLETZ: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021;10(24):5777. <https://doi.org/10.3390/jcm10245777>.
6. Ордиянц И.М., Буянова Н.В., Абдурахманова М.Б. Рецидивирование ВПЧ-инфекции после комбинированного лечения заболеваний шейки матки. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022;(3):47–52. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/ru/jarticles_acu/366.html?SSr=4601348bf011fffffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
Ordianc I.M., Bujanova N.V., Abdurakhmanova M.B. Recurrence of HPV infection after combination therapy of uterine cervical diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2018;(3):47–52. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/ru/jarticles_acu/366.html?SSr=4601348bf011fffffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
7. Yang Y., Zhang L., Qi R., Huo W., Li X., Wu X. et al. Treatment of high-risk human papillomavirus infection in low grade cervical squamous intraepithelial lesion with mild local thermotherapy: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e21005. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021005>.
8. Kovachev S.M. Immunotherapy in patients with local HPV infection and high-grade squamous intraepithelial lesion following uterine cervical conization. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2020;42(4):314–318. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1765374>.
9. Wang H., He Z., Han X., Zhang D., Zhang S. Prediction value with a novel and accurate tissue-based human papillomavirus detection method in low-grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer Med*. 2022;11(13):2576–2587. <https://doi.org/10.1002/cam4.4634>.
10. Zang L., Hu Y. Risk factors associated with HPV persistence after conization in high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(6):1409–1416. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06217-1>.
11. López-Fillol M., Cortez F.J., Gheit T., Cruz Y Cruz O., Cruz-Talonja F., Chávez-Torres M. et al. Altered Vaginal Microbiota Composition Correlates with Human Papillomavirus and Mucosal Immune Responses in Women with Symptomatic Cervical Ectopy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:884272. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.884272>.
12. Kawano K., Tsuda N., Nasu H., Tasaki S., Park J., Tasaki K. et al. Human papillomavirus genotyping predicts residual/recurrent disease after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia better than viral DNA testing. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(10):3628–3633. <https://doi.org/10.1111/jog.14931>.

13. Боровиков И.О., Куценко И.И., Горинг 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>.
14. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gorring H.I. Experience the use of immunomodulatory drug in the therapy of papillomavirus infection genitalia in women. *Akushersvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(3):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.122-128>.
15. Адамян Л.В., Аполихина И.А., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Байрамов Г.Р., Белокриницкая Т.Е. *Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации*. М.; 2020. 56 с. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology. Adamyan L.V., Apolikhina I.A., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A., Bayramov G.R., Belokrinitskaya T.E. *Cervical intraepithelial neoplasia, cervical erosion and ectropion: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 56 p. (In Russ.) Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology.
16. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Арсланян К.Н., Амирханян А.С., Чернова В.Ф. Заболевания нижних отделов гениталий, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: радикальное лечение или иммунотерапия? *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017;(4):13–19. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/ru/jarticles_acu/318.html?SSr=4601348bf011fffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
17. Bayramova G.R., Baranov I.I., Arslanyan K.N., Amirkhanyan A.S., Chernova V.F. Human papillomavirus-related diseases of lower genital tract: curative treatment or immunotherapy? *Akushersvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2017;(4):13–19. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/ru/jarticles_acu/318.html?SSr=4601348bf011fffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
18. Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Прилепская В.Н. Дисплазия шейки матки. Роль цитокинотерапии в повышении эффективности лечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;(4):66–71. Режим доступа: https://acu-gin-journal.ru/ru/jarticles_acu/458.html?SSr=4601348bf011fffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
19. Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E., Prilepskaya V.N. Cervical intraepithelial neoplasia. Role of cytokine therapy in treatment efficiency improvement. *Akushersvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2019;(4):66–71. (In Russ.) Available at: https://acu-gin-journal.ru/ru/jarticles_acu/458.html?SSr=4601348bf011fffff27c_07e6090c0b2e13-3ed1.
20. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокинотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Гинекология*. 2019;(1):28–32. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>.
21. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. *Gynecology*. 2019;(1):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>.
22. Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Красильникова Л.В. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки. *Гинекология*. 2018;(5):33–36. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36.
23. Dubrovina S.O., Ardinseva O.A., Krasilnikova L.V. To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix. *Gynecology*. 2018;(5):33–36. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36.
24. 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;(5):118–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-118-127>.
25. Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Skladanovskaya T.V., Gritsenko I.A., Shishimorova S.V. Immunological substantiation of complex therapy in patients with mild HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. *Meditinskij Sovet*. 2022;(5):118–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-118-127>.
26. Клинишкова Т.В., Миронова О.Н. Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Гинекология*. 2018;(4):29–34. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.29-34.
27. Klinyshkova T.V., Mironova O.N. Effect of inosine pranobex on p16, Ki-67 expression in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecology*. 2018;(4):29–34. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.29-34.
28. Kovachev S.M. A Review on Inosine Pranobex Immunotherapy for Cervical HPV-Positive Patients. *Infect Drug Resist*. 2021;14:2039–2049. <https://doi.org/10.2147/IDR.S296709>.
29. Salvadó A., Miralpeix E., Solé-Sedeno J.M., Kanjou N., Lloveras B., Duran X., Mancebo G. Predictor factors for conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: Cytology and HPV genotyping. *Gynecol Oncol*. 2021;162(3):569–574. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.06.019>.
30. 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>.
31. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of the cervix. Complex therapy options. *Gynecology*. 2017;(5):4–9. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30007>.
32. Роговская С.Л., Бебнева Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение). *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;(2):100–104. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104>.
33. Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Regression of genital papules and mild cervical intraepithelial neoplasia during immunotherapy (clinical case). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;(2):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104>.
34. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 2006;44(1):67–74. <https://doi.org/10.12691/ajap-2-5-1>.
35. Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макацария Н.А. Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;(3):76–84. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084>.
36. Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsarjia N.A. Role of inosine pranobex in management of HPV-associated diseases: problems and prospective. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;(3):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084>.
37. Рахматулина М.Р. Комплексная терапия папилломавирусной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2017;(12):122–125. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.12.122-125>.
38. Rakhmatulina M.R. Complex therapy of papillomavirus infection. *Akushersvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2017;(12):122–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.12.122-125>.
39. Елисеева М.И., Манухин И.Б., Мышбаев О.А., Зверева Н.С., Мишутина А.А., Ткарев В.Н. Противовирусное действие изопринозина при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях. *Акушерство и гинекология*. 2012;(2):107–114. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Protivovirusnyi-effekt-inozin-pranobeksa-pri-VPCh-associirovannyh-zabolevaniyah.html>.
40. Eliseeva M.I., Manukhin I.B., Mynbaev O.A., Zvereva N.S., Mishutina A.A., Tkarev V.N. Antiviral effect of isoprinosine in HPV-associated diseases. *Akushersvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2012;(2):107–114. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Protivovirusnyi-effekt-inozin-pranobeksa-pri-VPCh-associirovannyh-zabolevaniyah.html>.
41. Пестрикова Т.Ю., Пушкарь В.А. Оценка эффективности комплексной терапии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2015;(4):50–53. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28470>.
42. Pestrikova T.Yu., Pushkar V.A. Evaluation of comprehensive treatment of cervical pathology associated with HPV. *Gynecology*. 2015;(4):50–53. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28470>.
43. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Оценка вирусной нагрузки у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом в процессе комплексного лечения. *Гинекология*. 2017;(3):45–48. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28623>.
44. Pestrikova T.Yu., Panfilova Yu.O., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. Assessment of viral load in patients with HPV-associated cervicitis during the course of complex treatment. *Gynecology*. 2017;(3):45–48. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28623>.
45. Буданов П.В., Чурганова А.А., Бахтияров К.Р., Стрижаков А.Н. Папилломавирусная инфекция человека: эффективность лечения инозином пранобексом. *Гинекология*. 2015;(6):56–59. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28497>.
46. Budanov P.V., Churganova A.A., Bakhtiarov K.R., Strizhakov A.N. Human papillomavirus infection: the efficacy of treatment with inosine pranobex. *Gynecology*. 2015;(6):56–59. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28497>.
47. Григорьева И.Н., Кедрова А.Г., Глазкова О.А., Кузнецова В.В., Грицай А.Н. Противовирусное лечение в комплексной терапии эпителиальных дисплазий и преинвазивного рака шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007;(3):54–57. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivovirusnoe-lechenie-v-kompleksnoy-terapii-epitelialnyh-displaziy-i-preinvazivnogo-raka-sheyki-matki/viewer>.
48. Grigorjeva I.N., Kedrova A.G., Glazkova O.A., Kuznetsov V.V., Gritsay A.N. Antiviral treatment in the complex therapy of epithelial dysplasia and preinvasive cervical cancer. *Opuholi Zenskoj Reproduktivnoj Sistemy*. 2007;(3):54–57. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/protivovirusnoe-lechenie-v-kompleksnoy-terapii-epitelialnyh-displaziy-i-preinvazivnogo-raka-sheyki-matki/viewer>.
49. Кедрова А.Г. Местное иммуносупрессивное поражение при персистенции вируса папилломы человека. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;(26):1971–1976. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mestnye_immuno-supressornye_povreghdeniya_pri_persistencii_virusa_papillomy_cheloveka/.
50. Kedrova A.G. Local immunosuppressive damage in the human papilloma-virus persistence. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2017;(26):1971–1976. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mestnye_immuno-supressornye_povreghdeniya_pri_persistencii_virusa_papillomy_cheloveka/.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Боровиков И.О., Куценко И.И.**

Написание текста – **Боровиков И.О., Куценко И.И.**

Сбор и обработка материала – **Булгакова В.П., Горбулина А.А.**

Статистическая обработка – **Боровиков И.О., Булгакова В.П.**

Редактирование – **Куценко И.И.**

Contribution of authors:

Study concept and design – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko

Text development – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko

Collection and processing of material – Vera P. Bulgakova, Anastasia A. Gorbulina

Statistical processing – Igor O. Borovikov, Vera P. Bulgakova

Editing – Irina I. Kutsenko

Информация об авторах:

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; bio2302@mail.ru

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; luzum69@mail.ru

Булгакова Вера Павловна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; bvp1082@mail.ru

Горбулина Анастасия Александровна, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; nastyagorbulina@bk.ru

Information about the authors:

Igor O. Borovikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bio2302@gmail.com

Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; luzum69@mail.ru

Vera P. Bulgakova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bvp1082@mail.ru

Anastasia A. Gorbulina, Clinical Resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; nastyagorbulina@bk.ru

Применение вагинальной терапевтической системы с простагландином для индукции родов

О.Р. Баев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, o_baev@oparina4.ru

В.А. Гусар², <https://orcid.org/0000-0003-3990-6224>, v_gusar@oparina4.ru

А.Р. Гайдарова², <https://orcid.org/0000-0003-1415-3318>, a_gadzhieva@oparina4.ru

И.В. Эдильберг², <https://orcid.org/0000-0003-4194-8730>, i_edilberg@oparina4.ru

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

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

Резюме

Введение. Индукция родов – одна из наиболее частых процедур в современном акушерстве, позволяет снизить частоту кесарева сечения и улучшить исходы беременности. Однако эффективность и безопасность методов индукции родов различаются. В настоящее время в России сертифицирована к применению для родовозбуждения система вагинальная терапевтическая (СВТ) с динопростоном.

Цель. Провести обзор данных литературы и пилотное исследование эффективности и безопасности системы вагинальной терапевтической с динопростоном для индукции родов.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы за 2001–2022 гг., посвященной применению влагалищных систем с постепенным выделением простагландина для индукции родов. Дополнительно проведено проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности системы с динопростоном у 18 беременных. Критериями оценки служили: частота наступления родов, степень созревания шейки матки по шкале Бишоп, а также частота влагалищных родов.

Результаты. Данные литературы свидетельствуют, что СВТ с динопростоном имеет сопоставимую эффективность по сравнению с другими методами преиндукции/индукции родов. Система с динопростоном имеет меньшую частоту побочного эффекта «тахисистолия», чем система с мизопростолом. По сравнению с механическими методами ее использование сочетается с меньшей частотой применения окситоцина. Применение СВТ с динопростоном показало эффективность 77,8% (по частоте развития родов или созревания шейки матки). Побочных эффектов, требующих прекращения индукции родов, в нашем исследовании не зарегистрировано.

Выводы. Влагалищная вставка с простагландином Е2 – динопростоном является эффективным и безопасным методом преиндукции родов. Принимая во внимание небольшой размер выборки в нашей работе, представляет интерес продолжение исследований с целью получения более полных данных и в сравнении с другими методами.

Ключевые слова: родовозбуждение, преиндукция родов, индукция родов, динопростон, шкала Бишоп

Для цитирования: Баев О.Р., Гусар В.А., Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В. Применение вагинальной терапевтической системы с простагландином для индукции родов. *Медицинский совет*. 2022;16(16):84–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-84-91>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of a vaginal therapeutic system with prostaglandin for induction of labor

Oleg R. Baev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, o_baev@oparina4.ru

Vladislava A. Gusar², <https://orcid.org/0000-0003-3990-6224>, v_gusar@oparina4.ru

Asiyat R. Gaydarova², <https://orcid.org/0000-0003-1415-3318>, a_gadzhieva@oparina4.ru

Irina V. Edilberg², <https://orcid.org/0000-0003-4194-8730>, i_edilberg@oparina4.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

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

Abstract

Introduction. Induction of labor is one of the most frequent procedures in modern obstetrics, which reduces the frequency of cesarean section and improves pregnancy outcomes. However, the effectiveness and safety of labor induction methods vary. Currently, the vaginal therapeutic system (SVT) with dinoprostone is certified for use for childbirth in Russia.

Aim. To conduct a review of the literature data and a pilot study of the effectiveness and safety of the vaginal therapeutic system with dinoprostone for induction of labor.

Materials and methods. A review of the literature for 2001–2022 devoted to the use of vaginal systems with gradual release of prostaglandin for induction of labor was conducted. Additionally, a prospective observational study of the effectiveness and safety of the dinoprostone system was conducted in 18 pregnant women. The evaluation criteria were: the frequency of labor, the degree of maturation of the cervix on the Bishop scale, as well as the frequency of vaginal delivery.

Results. Literature data indicate that SVT with dinoprostone has comparable efficacy with other methods of pre-induction / induction of labor. The system with dinoprostone has a lower frequency of the side effect of “tachysystole” than the system with misoprostol. Compared with mechanical methods, SVT is associated with a lower frequency of oxytocin use. The use of SVT with dinoprostone showed an efficiency of 77.8% (in terms of the start of labor or cervical ripening). No side effects requiring termination of labor induction were registered in our study.

Conclusions. Thus, vaginal insertion with prostaglandin E2 – dinoprostone is an effective and safe method of pre-induction of labor. Taking into account the small sample size in our work, it is of interest to continue research in order to obtain more complete data and in comparison with other methods.

Keywords: preinduction of labor, induction of labor, dinoprostone, Bishop scale

For citation: Baev O.R., Gusar V.A., Gaydarova A.R., Edilberg I.V. The use of a vaginal therapeutic system with prostaglandin for induction of labor. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):84–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-84-91>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Индукция родов (родовозбуждение) – индуцирование родовой деятельности при достижении зрелости родовых путей с целью родоразрешения через естественные родовые пути [1]. В современном акушерстве индукция родов рассматривается как один из механизмов снижения частоты операции кесарева сечения и улучшения исходов для матери и плода [2, 3]. В связи с этим во всем мире отмечен рост частоты индуцированных родов. Так, в США частота индукции родов достигла 31% [4], Великобритании – 32% [5], Австралии – 35% [6]. Однако индукция родов не всегда бывает успешной, в зависимости от выбранных критериев и изучаемой популяции частота неудачи колеблется от 2 до 27% [7–9].

Следует отметить, что главным фактором, определяющим успех индукции родов, является готовность организма женщины к родам. На практике для оценки готовности к родам используют балльную оценку по шкале Бишоп, которая увеличивается по мере «созревания» шейки матки накануне родов. Созревание шейки матки, отражающее течение процессов подготовки к родам, проявляется в ее размягчении, укорочении, раскрытии канала. Вслед за созреванием шейки матки развивается родовая деятельность.

Созревание шейки матки накануне естественных родов занимает от нескольких дней до 2–3 нед., и поэтому в процессе подготовки к программированному родоразрешению следует выделять понятие преиндукции, которое заключается в проведении мероприятий, направленных на созревание шейки матки при отсутствии или недостаточной ее готовности к родам. Рассчитывать на полноценный успех родовозбуждения возможно только при готовности организма женщины, что клинически проявляется «зрелой» шейкой матки. Поэтому преиндукция – наиболее важный этап в программируемом родоразрешении, который в зависимости от условий может занимать часы и дни.

В настоящее время применяют как фармакологические, так и механические методы преиндукции/индукции родов. К фармакологическим методам относится применение окситоцина, простагландинов E1 и E2, мифепристона [10]. Механические методы включают использование гигроскопических расширителей или дилатационных катетеров (баллонов). Вышеперечисленные методы различаются механизмом действия, частотой побочных эффектов, противопоказаниями к применению. Так, окситоцин не эффективен при незрелой шейке матки и не рекомендован для преиндукции родов [11]. Простагландины и мифепристон можно применять для преиндукции родов. Однако простагландины противопоказаны при бронхиальной астме, а также у женщин, перенесших операции на матке, а мифепристон не рекомендован при длительном приеме глюокортикоидов, нарушениях свертывания крови, на фоне лечения антикоагулянтами [12, 13]. Механические методы противопоказаны при наличии инфекции в родовых путях [14]. Несмотря на меньшее, по сравнению с фармакологическими методами, количество противопоказаний, механические методы проигрывают в комфортности для пациенток и требуют специальных условий применения.

В связи с вышеизложенным представляет интерес рассмотреть перспективы применения для преиндукции/индукции родов влагалищной вставки (пессария) с простагландином E2 – динопростоном (Цервидил), которая уже получила широкое распространение в странах Северной Америки, Европы и Австралии, а в 2022 г. была сертифицирована в Российской Федерации.

Цервидил представляет собой внутривлагалищный вкладыш прямоугольной формы с закругленными краями, который состоит из небиоразлагаемого полимерного аппликатора (полиэстер), содержащего динопростон 10 мг, диспергированный в полимерной матрице. После введения во влагалище высвобождение динопростона у женщин с целыми плодными оболочками происходит постепенно с постоянной скоростью около 0,3 мг/ч

в течение 24 ч (при разрыве плодных оболочек скорость выше и варьирует).

Влагалищную вставку удаляют, если:

- истек период 24 ч после введения,
- созревание шейки матки считается завершенным,
- начались роды (схватки каждые 3 мин, независимо от изменений шейки матки),
- отмечены гиперстимуляция (больше 5 схваток за 10 мин) или гипертонус матки (продолжительность схватки более 90–120 с),
- появились признаки нарушения состояния плода,
- зафиксированы признаки выраженного системного эффекта у матери (гипотензия, тахикардия).

Также пессарий следует удалить не позднее чем за 30 мин до планируемого назначения окситоцина (риск гиперстимуляции).

Применение влагалищной вставки с динопростоном противопоказано, если имеются аллергическая реакция на динопростон, инфекции родовых путей, уже началась родовая деятельность или используются другие утеротоники, после серьезных операций на матке и шейке матки, при гипоксии плода и в ситуациях, когда влагалищные роды невозможны или представляют высокий риск тяжелых осложнений (предлежание плаценты, выраженная диспропорция между размерами таза матери и головки плода и др.).

Также особое внимание следует уделять применению Цервидила у пациенток с многоглодной беременностью, многорожавших, с бронхиальной астмой, глаукомой, заболеваниями легких, печени, почек; преждевременным разрывом плодных оболочек, при наличии сахарного диабета, гипертензии, гипотиреоза у беременных 35 лет и старше или если срок беременности более 40 нед.

Эффективность влагалищной системы с динопростоном в преиндукции/индукции родов была подтверждена в ряде исследований [15, 16]. По критерию «влагалищные роды» ее эффективность колеблется в пределах от 66,6 до 81,8% [17–19]. Как показано в исследовании с определением оставшегося количества динопростона во влагалищной вставке после ее извлечения, при целых плодных оболочках скорость поступления простагландинов во влагалище носит линейный характер и зависит от величины pH (чем выше pH, тем быстрее высвобождается динопростон). После излития околоплодных вод скорость поступления динопростона нелинейно увеличивается. Концентрация простагландинов E2 в плазме крови была выше у женщин с успешной индукцией родов по сравнению с женщинами, которые были родоразрешены путем кесарева сечения в связи с отсутствием эффекта от подготовки к родам [20]. Предикторами успеха влагалищной вставки с динопростоном являются низкий индекс массы тела, высокий паритет родов, срок беременности 39–40 нед., а также наличие схваток-предвестников (без открытия шейки матки, позволяющего квалифицировать ситуацию как начало родов) [21]. При отсутствии эффекта от одной дозы пессария с динопростоном в течение 24 ч

(по критерию зрелость шейки матки по шкале Бишоп 6 и менее баллов) возможно проведение повторной преиндукции. При этом повторный цикл преиндукции был более эффективен, чем применение окситоцина (55 родов против 34%) [22], но уступал таковому при использовании на втором этапе катетера Фолея (26 родов против 40%) [23].

Другими формами использования динопростона для преиндукции/индукции родов являются гель и таблетки. Сравнение эффективности, безопасности и переносимости пациентками таблетированных форм динопростона и влагалищной вставки показало, что обе формы являются безопасными. Частота влагалищных родов при использовании таблеток с динопростоном составила 85%, влагалищной вставки – 79% ($p > 0,05$). Однако пациентки группы влагалищной вставки лучше переносили лечение, чем группы таблетированной формы [24]. Частота влагалищных родов в течение 24 ч от начала преиндукции у перво- и повторнородящих при использовании влагалищного геля (динопростон 2 мг) составила 53%, влагалищной вставки (10 мг с постепенным высвобождением) – 58% ($p > 0,05$) [25]. Недостатком применения геля считается необходимость введения повторных доз. Систематический обзор с метаанализом показал, что у первородящих влагалищная вставка с динопростоном сочеталась с уменьшением частоты кесарева сечения, в сравнении с использованием повторных доз геля с динопростоном [26].

Результаты многоцентрового исследования показали, что при сравнении эффективности влагалищной вставки с динопростоном и традиционного метода инфузии окситоцина для индукции родов, вероятность неудачи была выше в группе окситоцина (RR 1,68; 0,88–3,20), так же как и общая частота кесарева сечения (RR 1,75; 1,25–2,46) [27].

Представляет интерес сравнение Цервидила с препаратом, также используемым в форме влагалищной вставки, но содержащим другой простагландин – мизопростол. Проведенные исследования свидетельствуют, что влагалищная вставка с мизопростолом так же эффективна, как вставка с динопростоном, но имеет более короткий интервал до родоразрешения [28, 29]. Использование таблетированной формы мизопростола (25 мкг во влагалищный свод каждые 4 ч) сопровождалось более высокой частотой влагалищных родов в первые 24 ч, чем при использовании вставки с динопростоном (59,3 против 45,7%, $p < 0,001$) [30]. В то же время индукция родов с помощью вставки с динопростоном реже сочеталась с нарушением состояния плода в родах по данным КТГ и родоразрешением путем кесарева сечения, чем при использовании мизопростола [31]. Двойное слепое рандомизированное испытание показало, что наиболее частой причиной удаления влагалищной вставки до завершения процесса преиндукции/индукции родов является тахисистолия матки с нарушением сердцебиения плода. Необходимость преждевременного извлечения влагалищной вставки с динопростоном встречалась более чем в 2 раза реже, чем с мизопростолом (4 против 11,4%; $p < 0,001$) [32].

Для предотвращения нежелательных последствий, обусловленных побочными эффектами влагалищных систем с постепенным выделением активного вещества, влагалищные вставки снабжены шнуром, который после введения остается за пределами влагалища, что позволяет быстро удалить вставку из влагалища. После удаления вставки симптомы гиперстимуляции обычно быстро регрессируют самостоятельно.

В литературе имеются исследования, посвященные сравнению влагалищной вставки с динопростоном с механическими методами преиндукции родов. Сравнение расширителей Дилапан и влагалищной вставки с динопростоном показало сходную эффективность в достижении зрелой шейки матки по шкале Бишоп, частоте кесарева сечения и неонатальным исходам [33].

Метаанализ 5 рандомизированных испытаний показал сходную эффективность в индукции родов двойного баллонного катетера и влагалищной вставки с динопростоном [34]. Однако, при использовании баллонного катетера потребность в назначении инфузии окситоцина была выше (RR 1,95; 95% CI 1,45–2,62), тогда как частота гиперстимуляции матки и уровня pH артериальной пуповинной крови менее 7,1 – ниже (RR 0,17; 95% CI 0,06–0,54 и RR 0,36; 95% CI 0,15–0,84 соответственно). Вместе с тем работы, опубликованные после выхода данного метаанализа, не подтвердили более высокий уровень гиперстимуляции матки в группе динопростона, тогда как время созревания шейки матки было короче, а частота влагалищных родов выше, чем при использовании двухбаллонного катетера [35, 36].

Сходные результаты были получены в метаанализе 6 рандомизированных испытаний катетера Фолея и влагалищной вставки с динопростоном [37]. Группы не различались по частоте влагалищных родов в первые 24 ч (RR 0,75; 95% CI 0,43–1,30) и частоте кесарева сечения (RR 0,94; 95% CI 0,80–1,12). При использовании катетера Фолея реже развивалась гиперстимуляция матки, но чаще применялся окситоцин (RR 0,07; 95% CI 0,03–0,19 и RR 1,86; 95% CI 1,25–2,77 соответственно). Отсутствие различий в частоте кесарева сечения подтверждают результаты метаанализа 8 испытаний, опубликованного на 3 года позднее и включающего обзор 1191 наблюдения индукции родов [38].

Представляют интерес результаты комбинированного использования влагалищной вставки с динопростоном и катетера Фолея. Как показали результаты, при одновременном использовании данного фармакологического и механического методов преиндукции/индукции родов сокращается время от начала мероприятия до родоразрешения у первородящих женщин [39, 40]. У повторнородящих женщин не было различий в исходах в зависимости от использования только катетера Фолея или комбинации катетера и влагалищной вставки.

Как было указано выше, при излитии околоплодных вод может изменяться скорость выделения динопростона влагалищной вставкой. Сравнение эффективности индукции родов в группе женщин с интактными плодными оболочками и их преждевременным разрывом (ПРПО)

в доношенном сроке беременности показало, что интервал до родоразрешения и частота кесарева сечения были меньше при ПРПО [41]. Одним из объяснений данного результата может служить более высокая скорость выделения динопростона при излитии вод из-за более быстрого растворения оболочки вставки. Высокая эффективность влагалищной вставки с динопростоном в достижении индукции родов при ПРПО была продемонстрирована при ретроспективном анализе в исследовании H. Liu et al. в 2021 г. По сравнению с традиционной индукцией окситоцином, применение влагалищной вставки сочеталось с увеличением количества влагалищных родов почти на 20% (79,4% против 62,1% в группе окситоцина) [42]. По сравнению с баллоном Фолея, при ПРПО влагалищная вставка сокращала интервал до родоразрешения и частоту кесарева сечения [43].

Важным фактором безопасности применения методов индукции родов является отсутствие отягощающего влияния на основную патологию, которая определяет показания к родовозбуждению. Применение влагалищной вставки с динопростоном для индукции родов у беременных с гестационной артериальной гипертензией обеспечило сходную продолжительность родов, отсутствие различий в материнских и перинатальных исходах по сравнению с группой женщин, вступивших в роды самостоятельно [44]. При этом индукция родов не сопровождалась повышением уровня артериального давления.

Обнаруженная в некоторых работах повышенная частота тахисистолии и нарушений состояния плода при индукции родов влагалищной вставкой с динопростоном может иметь особое значение при исходно скомпрометированном состоянии плода. По данным, опубликованным S.C. Oglak et al. в 2020 г., частота успешной преиндукции/индукции родов при задержке роста плода (ЗРП) составила 73%. Предикторами успешной индукции являлись паритет и степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп. Испанские исследователи сравнили эффективность и безопасность индукции родов при ЗРП. У 21 беременной с ЗРП для индукции применяли влагалищную вставку с динопростоном, у 20 – таблетки мизопростола и у 58 – двухбаллонный катетер [45]. Индукция родов простагландинами была так же эффективна, как баллоном, но при механическом методе более часто требовалась родостимуляция окситоцином. Не было различий в частоте тахисистолии матки и нарушений состояния плода. Относительным недостатком этой работы является небольшое количество наблюдений индукции родов влагалищной вставкой с динопростоном.

В метаанализе, проведенном группой итальянских и германских исследователей и включавшем 1 711 наблюдений индукции родов при ЗРП и маловесном плоде (влагалищная вставка с динопростоном – 571, мизопростол – 693, баллонный катетер – 341), было показано, что частота кесарева сечения, проведенного в связи с не обнадеживающим статусом плода по данным КТГ, была в 2 раза выше при динопростоне [46]. Сходные результаты были получены в многоцентровом исследовании, про-

веденном в 6 центрах Италии и Испании и включавшем 571 наблюдение с поздней ЗРП [47]. Таким образом, обзор данных литературы свидетельствует об эффективности и безопасности влагалищной системы с динопротоном для подготовки шейки матки и родовозбуждения. По сравнению с механическими методами преимуществами ее являются высокий уровень комфортности для пациентки, отсутствие необходимости использования инструментов для установки. В то же время необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода, особенно групп риска.

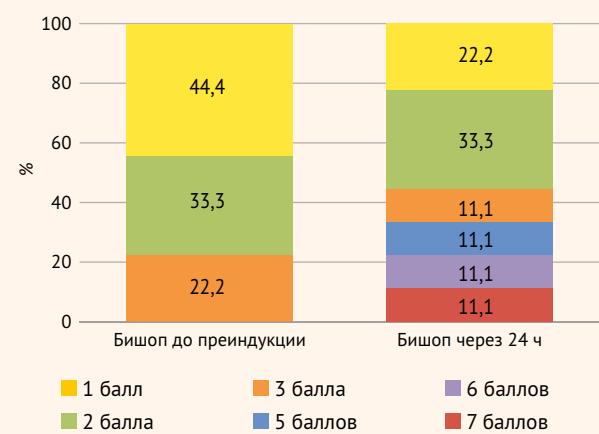
Нами было проведено пилотное исследование по эффективности и безопасности в преиндукции родов СВТ с простагландином Е2 (Цервидил) в период с августа по сентябрь 2022 г. В исследование было включено 18 беременных ($n = 18$). Перед проведением преиндукции родов беременные были обследованы, производилась запись КТГ плода. Все кривые КТГ плода согласно классификации FIGO 2015 г. относились к категории «нормальные», а состояние плодов оценивалось как удовлетворительное.

Средний возраст беременных составил $33,44 \pm 6,02$ года. Средний индекс массы тела $26,11 \pm 6,59$. Беременные женщины, участвующие в исследовании, в основном были первородящими (88,9%). У беременных отмечен сахарный диабет (11,1%), ожирение (11,1%), хроническая артериальная гипертензия (11,1%), аутоиммунный тиреоидит (11,1%). Однако тяжелых соматических и гинекологических заболеваний у пациенток выявлено не было. Из особенностей анамнеза и осложнений течения данной беременности: неразвивающаяся беременность в анамнезе (33,3%), аборт (22,2%), перенесенная коронавирусная инфекция легкой степени (11,1%), токсикоз легкой степени (33,3%), внутрипеченочный холестаз беременных (11,1%). Все беременности наступили самопроизвольно.

Срок беременности при преиндукции родов колебался от 37 нед. 6 дней до 41 нед. и в среднем составил $272,67 \pm 6,29$ дня беременности. Показаниями к преиндукции родов служили тенденция к перенашиванию беременности ($n = 3$; 11,1%), преждевременный разрыв плодных оболочек ($n = 6$; 33,3%), неустойчивое положение плода (риск дестабилизации при продолжении беременности; $n = 1$; 11,1%), онкологическое заболевание (необходимость назначения химиотерапии; $n = 2$; 11,1%), анатомически узкий таз ($n = 4$; 22,2%), внутрипеченочный холестаз ($n = 2$; 11,1%).

Степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп до преиндукции родов находилась в пределах от 1 до 3 баллов и оценивалась как «незрелая» у всех беременных. СВТ с целью преиндукции/индукиции родов устанавливали в соответствии с рекомендациями производителя. Проводили наблюдение за состоянием беременной, плода. При отсутствии родовой деятельности через 24 ч производили повторную оценку зрелости родовых путей. При процессе анализа динамики изменения зрелости шейки матки по шкале Бишоп отмечены статистически значимые изменения ($p = 0,005$; *рис.*).

● **Рисунок.** Анализ динамики «созревания» шейки матки по шкале Бишоп (до преиндукции и через 24 ч после преиндукции)
 ● **Figure.** Analysis of changes in cervical ripening according to the Bishop scale (before pre-induction and 24 hours after pre-induction)



Средний прирост баллов по шкале Бишоп составил 1,4 балла через 24 ч от начала преиндукции родов.

Эффективность действия Цервидила оценивалась через 24 ч:

- по созреванию шейки матки (оценка по шкале Бишоп);
- началу родовой деятельности.

В 33,3% ($n = 6$) наблюдений в течение 24 ч развилась родовая деятельность. Появление схваток отмечено через 5–21 ч от введения СВТ. Еще в 44,4% наблюдений ($n = 8$) произошло созревание шейки матки до 6–7 баллов по шкале Бишоп («недостаточно зрелая» шейка матки). Исходя из этого, эффективность Цервидила спустя сутки от начала преиндукции отмечена в 77,7% наблюдений ($n = 14$). Пациенткам, достигшим созревания шейки матки до 6–7 баллов, потребовалась дальнейшая индукция родов в виде амниотомии и инфузии окситоцина.

В течение нахождения СВТ во влагалище 4 пациентки (22,2%) отметили тошноту, из них у двоих была рвота. Следует отметить, что все пациентки с данными симптомами вступили в роды на фоне применения СВТ. Других побочных эффектов зарегистрировано не было.

Из всех женщин, включенных в данное исследование, родоразрешение через естественные родовые пути произошло в 72,2% ($n = 13$), путем операции кесарева сечения – 27,8% ($n = 5$). Показаниями к операции кесарева сечения явились:

- упорная слабость родовой деятельности ($n = 1$),
- острая гипоксия плода ($n = 2$),
- отсутствие эффекта от индукции родов ($n = 2$).

17 детей родились с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин от 8 до 9 баллов, 1 ребенок – от 4 до 5 баллов. После рождения одному ребенку ($n = 1$) потребовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Остальные дети были переведены в отделение физиологии новорожденных, выписка производилась на 3-и сут. с диагнозом «здоров».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, влагалищная вставка с простагландином Е2 – динопростоном (Цервидил) является эффективным и безопасным методом преиндукции родов. Принимая во внимание небольшой размер выборки

в нашей работе, представляет интерес продолжение исследований с целью получения более полных данных и в сравнении с другими методами.

Поступила / Received 24.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2022
Принята в печать / Accepted 12.09.2022

Список литературы / References

1. Баев О.Р., Петрухин В.А., Логутова Л.С., Зазерская И.Е., Соловникова Н.Г., Фаткуллин И.Ф. и др. Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение): клинические рекомендации. 2021. М.; 2021. 61 с. Режим доступа: <https://mz.mosreg.ru/download/document/10106569>.
2. Baev O.R., Petrukhin V.A., Logutova L.S., Zazerskaya I.E., Solodovnikova N.G., Fatkullin I.F. et al. *Unsuccessful attempt to induce labour (preparing the cervix for delivery and labour induction): clinical guidelines*. 2021. Moscow; 2021. 61 p. (In Russ.) Available at: <https://mz.mosreg.ru/download/document/10106569>.
3. Sotiriadis A., Petousis S., Thilaganathan B., Figueiras F., Martins W.P., Odibo A.O. et al. Maternal and perinatal outcomes after elective induction of labor at 39 weeks in uncomplicated singleton pregnancy: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):26–35. <https://doi.org/10.1002/uog.20140>.
4. Souter V., Painter I., Sitzov K., Caughey A.B. Maternal and newborn outcomes with elective induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(3):273.e1–273.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.223>.
5. Osterman M., Hamilton B., Martin J.A., Driscoll A.K., Valenzuela C.P. Births: Final Data for 2020. *Natl Vital Stat Rep.* 2021;70(17):1–50. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35157571/>.
6. Bhide A., Sedgwick P., Barrett B., Cupples G., Coates R., Goode R. et al. Prostaglandin insert dinoprostone versus trans-cervical balloon catheter for outpatient labour induction: a randomised controlled trial of feasibility (PROBIT-F). *Pilot feasibility Stud.* 2020;6(1):13. <https://doi.org/10.1186/s40814-020-00661-7>.
7. Millar E. Maintaining exceptionality: Interrogating gestational limits for abortion. *Soc Leg Stud.* 2022;31(3):439–58. <https://doi.org/10.1177/09646639211032317>.
8. Brik M., Mateos S., Fernandez-Buhigas I., Garbayo P., Costa G., Santacruz B. Sonographical predictive markers of failure of induction of labour in term pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(2):179–84. <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1229274>.
9. Freret T.S., Woods G.T., James K.E., Kaimal A.J., Clapp M.A. Incidence of and Risk Factors for Failed Induction of Labor Using a Contemporary Definition. *Obstet Gynecol.* 2021;137(3):497–504. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004257>.
10. Баев О.Р., Карапетян А.О., Бибич Д.А., Сухих Г.Т. Сравнение эффективности и безопасности мифепристона для преиндукции родов при амбулаторном и стационарном применении: протокол рандомизированного контролируемого испытания. *Акушерство и гинекология.* 2021;(9):66–71. <https://doi.org/10.18565/aiog.2020.9.66-71>.
11. Itoh H., Ishii K., Shigeta N., Itakura A., Hamada H., Nagamatsu T. et al. Efficacy and safety of controlled-release dinoprostone vaginal delivery system (PROPESS) in Japanese pregnant women requiring cervical ripening: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(1):216–225. <https://doi.org/10.1111/jog.14472>.
12. Shirley M. Dinoprostone Vaginal Insert: A Review in Cervical Ripening. *Drugs.* 2018;78(15):1615–24. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0995-2>.
13. Gilstrap M., Sciscione A. Induction of labor-pharmacology methods. *Semin Perinatol.* 2015;39(6):463–465. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.07.009>.
14. Gupta J., Baev O., Duro Gomez J., Garabedian C., Hellmeyer L., Mahony R. et al. Mechanical methods for induction of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;269:138–142. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.10.023>.
15. Доронина О.К. Индукиция родов при доношенной беременности. Цервидил – влагалищная терапевтическая система с динопростоном. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021;9(2):45–51. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3-46-51>.
16. Сакварелидзе Н.Ю., Цахилова С.Г., Паенди Ф.А. Прогностические предикторы эффективности и безопасности использования вагинальной вставки динопростона в подготовке шейки матки к родам. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(24):12–14. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-24-12-14>.
17. Sakvareliidze N.Yu., Tsakhilova S.G., Paendi F.A. Predictive predictors of the efficacy and safety of using the dinoprostone vaginal insert in preparing the cervix for childbirth. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(24):12–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-24-12-14>.
18. Anh N.D., Duc T.A., Ha N.-T.T., Giang D.-T.T., Dat D.T., Thuong P.-T.H. et al. Dinoprostone Vaginal Insert for Induction of Labor in Women with Low-Risk Pregnancies: A Prospective Study. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina).* 2022;76(1):39–44. <https://doi.org/10.5455/medarh.2022.76.39-44>.
19. Tseng J.-Y., Lin I.-C., Chang W.-H., Yeh C.-C., Horng H.-C., Wang P.-H. Using dinoprostone vaginal insert for induction of labor: A single institute experience. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(5):723–727. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.07.017>.
20. Zhao L., Lin Y., Jiang T.-T., Wang L., Li M., Wang Y. et al. Vaginal delivery among women who underwent labor induction with vaginal dinoprostone (PGE2) insert: a retrospective study of 1656 women in China. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(10):1721–1727. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1416351>.
21. Lyrenas S., Clason I., Ulmsten U. In vivo controlled release of PGE2 from a vaginal insert (0.8 mm, 10 mg) during induction of labour. *BJOG.* 2001;108(2):169–178. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00039.x>.
22. Daykan Y., Biron-Shental T., Navre D., Miller N., Bustan M., Sukenik-Halevy R. Prediction of the efficacy of dinoprostone slow release vaginal insert (Propess) for cervical ripening: A prospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(9):1739–1746. <https://doi.org/10.1111/jog.13715>.
23. Antonazzo P., Laoret A., Personeni C., Grossi E., Martinelli A., Cetin I. Vaginal Dinoprostone Versus Intravenous Oxytocin for Labor Induction in Patients Not Responsive to a First Dose of Dinoprostone: A Randomized Prospective Study. *Reprod Sci.* 2016;23(6):779–784. <https://doi.org/10.1177/1933719115618272>.
24. Mohr-Sasson A., Schiff E., Sindel O., Suday R.R., Kalter-Farber A., Mashiah R. et al. Second dose of PGE2 vaginal insert versus Foley transcervical balloon for induction of labor after failure of cervical ripening with PGE2 vaginal insert. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2074–2077. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1236252>.
25. Abdelaziz A., Mahmoud A.A., Ellaithy M.I., Abees S.H. Pre-induction cervical ripening using two different dinoprostone vaginal preparations: A randomized clinical trial of tablets and slow release retrievable insert. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(4):560–566. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.016>.
26. Denoual-Ziad C., Hors Y., Delande I., Lezin B., Herliciovez M., Dreyfus M. Comparative efficacy of vaginal insert and dinoprostone gel for cervical ripening at term in current practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2005;34(1):62–68. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(05\)82672-9](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(05)82672-9).
27. Facchinetti F., Fontanesi F., Del Giovane C. Pre-induction of labour: comparing dinoprostone vaginal insert to repeated prostaglandin administration: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(10):1965–1969. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.668584>.
28. Wei Y., Li X., Zhang Y., Guo Y., Yin B., Chen D. et al. Comparison of Dinoprostone and Oxytocin for the Induction of Labor in Late-Term Pregnancy and the Rate of Cesarean Section: A Retrospective Study in Ten Centers in South China. *Med Sci Monit.* 2019;13(25):8554–8561. <https://doi.org/10.12659/MSM.918330>.
29. Rankin K., Chodankar R., Raymond K., Bhaskar S. Misoprostol vaginal insert versus dinoprostone vaginal insert: A comparison of labour and delivery outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;235:93–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.07.025>.
30. De Bonrosto Torralba C., Tejero Cabrejas E.L., Envid Lázaro B.M., Franco Royo M.J., Roca Arquillué M., Campillo Maza J.M. Low-dose vaginal misoprostol vs vaginal dinoprostone insert for induction of labor beyond 41st week: A randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(7):913–919. <https://doi.org/10.1111/aogs.13556>.
31. Gaudineau A., Senat M.-V., Ehlinger V., Gallini A., Morin M., Olivier P. et al. Induction of labor at term with vaginal misoprostol or a prostaglandin E2

- cessary: a noninferiority randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):542.e1–542.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.226>.
31. Młodawski J., Młodawska M., Armanska J., Swiercz G., Gluszek S. Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome. *Sci Rep.* 2021;11(1):9077. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88723-5>.
32. Rughani O., Tipping D., Powers B., Wing D.A. Induction of labour with retrievable prostaglandin vaginal inserts: outcomes following retrieval due to an intrapartum adverse event. *BJOG.* 2017;124(5):796–803. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14147>.
33. Crosby D.A., O'Reilly C., McHale H., McAuliffe F.M., Mahony R. A prospective pilot study of Dilapan-S compared with Propess for induction of labour at 41+ weeks in nulliparous pregnancy. *Ir J Med Sci.* 2018;187(3):693–699. <https://doi.org/10.1007/s11845-017-1731-8>.
34. Liu Y.-R., Pu C.-X., Wang X.-Y., Wang X.-Y. Double-balloon catheter versus dinoprostone insert for labour induction: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(1):7–12. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4929-8>.
35. Diguisito C., Le Gouge A., Arthuis C., Winer N., Parant O., Poncelet C. et al. Cervical ripening in prolonged pregnancies by silicone double balloon catheter versus vaginal dinoprostone slow release system: The MAGPOP randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2021;18(2):e1003448. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003448>.
36. Du H., Zhang N., Xiao C.-Y., Sun G.-Q., Zhao Y. Effectiveness of Dinoprostone and Cook's Balloon for Labor Induction in Primipara Women at Term. *Curr Med Sci.* 2020;40(5):951–959. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2274-1>.
37. Wang H., Hong S., Liu Y., Duan Y., Yin H. Controlled-release dinoprostone insert versus Foley catheter for labor induction: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(14):2382–2388. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1086331>.
38. Zhu L., Zhang C., Cao F., Liu Q., Gu X., Xu J. et al. Intracervical Foley catheter balloon versus dinoprostone insert for induction cervical ripening: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Baltimore).* 2018;97(48):e13251. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013251>.
39. Edwards R.K., Norris M.L., West M.D., Zornes C., Loeffler K.A., Peck J.D. Controlled Release Dinoprostone Insert and Foley Compared to Foley Alone: A Randomized Pilot Trial. *Am J Perinatol.* 2021;38(S01):e57–63. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705113>.
40. Eser A., Ozkaya E., Abide C.Y., Eser T., Eser G.Y., Abike F. et al. Transcervical Foley balloon catheter and vaginal prostaglandin E2 insert combination vs. vaginal prostaglandin E2 insert only for induction of labor at term: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):451–457. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4998-8>.
41. Wang X., Zhang X., Liu Y., Jiang T., Dai Y., Gong Y. et al. Effect of premature rupture of membranes on time to delivery and outcomes in full-term pregnancies with vaginal dinoprostone-induced labour. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(2):369–374. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05351-1>.
42. Liu H., Yin H., Zhang H., Zhu H., Hu R., Gu W. Dinoprostone pessary for labor induction in Chinese patients with premature rupture of membranes at term: A retrospective cohort. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(7):2356–2362. <https://doi.org/10.1111/jog.14749>.
43. Athiel Y., Crequit S., Bongiorno M., Sanyan S., Renevier B. Term prelabor rupture of membranes: Foley catheter versus dinoprostone as ripening agent. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(8):101834. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101834>.
44. Hu Y.-P., Zhou D., Li M., Wang Y., Wang L., Sun G.-Q. et al. Use of labor induction with dinoprostone vaginal suppositories in pregnant women with gestational hypertension. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(11):2185–2192. <https://doi.org/10.1111/jog.14092>.
45. Duro-Gómez J., Garrido-Oyarzún M.F., Rodríguez-Marín A.B., de la Torre González A.J., Arjona-Berral J.E., Castelo-Branco C. Efficacy and safety of misoprostol, dinoprostone and Cook's balloon for labour induction in women with foetal growth restriction at term. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(4):777–781. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4492-8>.
46. Familiari A., Khalil A., Rizzo G., Odibo A., Vergani P., Buca D. et al. Adverse intrapartum outcome in pregnancies complicated by small for gestational age and late fetal growth restriction undergoing induction of labor with Dinoprostone, Misoprostol or mechanical methods: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:455–467. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.020>.
47. Di Mascio D., Villalain C., Rizzo G., Morales-Rosello J., Sileo F.G., Maruotti G.M. et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies complicated by late fetal growth restriction undergoing induction of labor with dinoprostone compared with cervical balloon: A retrospective, international study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(7):1313–1321. <https://doi.org/10.1111/aogs.14135>.

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.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Баев О.Р.**

Написание текста – **Баев О.Р., Гусар В.А., Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В.**

Сбор и обработка материала – **Баев О.Р., Гусар В.А., Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В.**

Обзор литературы – **Баев О.Р., Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В., Гусар В.А.**

Перевод на английский язык – **Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В.**

Анализ материала – **Баев О.Р., Гусар В.А., Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В.**

Статистическая обработка – **Баев О.Р., Гусар В.А., Гайдарова А.Р., Эдильберг И.В.**

Редактирование – **Баев О.Р.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Баев О.Р.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Oleg R. Baev, Vladislava A. Gusal, Asiyat R. Gaydarova, Irina V. Edilberg,**

Text development – **Oleg R. Baev, Vladislava A. Gusal, Asiyat R. Gaydarova, Irina V. Edilberg**

Collection and processing of material – **Oleg R. Baev, Vladislava A. Gusal, Asiyat R. Gaydarova, Irina V. Edilberg**

Literature review – **Oleg R. Baev, Vladislava A. Gusal, Asiyat R. Gaydarova, Irina V. Edilberg**

Translation into English – **Asiyat R. Gaydarova, Irina V. Edilberg**

Material analysis – **Oleg R. Baev, Vladislava A. Gusal, Asiyat R. Gaydarova, Irina V. Edilberg**

Statistical processing – **Oleg R. Baev, Vladislava A. Gusal, Asiyat R. Gaydarova, Irina V. Edilberg**

Editing – **Oleg R. Baev**

Approval of the final version of the article – **Oleg R. Baev**

Информация об авторах:

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, 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, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; o_baev@oparina4.ru

Гусар Владислава Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; v_gusar@oparina4.ru

Гайдарова Асият Руслановна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_gadzhieva@oparina4.ru

Эдильберг Ирина Викторовна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; i_edilberg@oparina4.ru

Information about authors:

Oleg R. Baev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Maternity Ward, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; o_baev@oparina4.ru

Vladislava A. Gusal, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Applied Transcriptomics of the Department of Systems Biology in Reproduction, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; v_gusar@oparina4.ru

Asiyat R. Gaydarova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_gadzhieva@oparina4.ru

Irina V. Edilberg, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; i_edilberg@oparina4.ru

Некоторые аспекты приверженности к комбинированной гормональной контрацепции у молодых женщин

И.Г. Жуковская, <https://orcid.org/0000-0002-7943-1115>, zhukovskaya@mail.ru

Л.Ф. Хузина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5025-2343>, khuzina-l2013@yandex.ru

Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Резюме

Введение. Помимо защиты от нежелательной беременности, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) способны улучшить состояние здоровья и качество жизни женщин. Информированность россиянок о КГК составляет 85%, однако только 13% женщин в России имеют опыт длительного применения КГК. В связи с этим необходим анализ факторов, обуславливающих приверженность молодых женщин к КГК, и причин отказа от нее.

Цель – выявить причины, влияющие на приверженность к КГК среди молодых женщин.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование вошла 71 женщина fertильного возраста, получившая консультирование по КГК: группу 1 составили 36 женщин, начавшие использование КГК, но самостоятельно прекратившие их прием на момент повторного обращения, из которых в подгруппе 1A (19 женщин) применение препарата длилось до 1 года, в подгруппе 1B (17 женщин) – от 1 года до 3 лет; группу 2 составили 35 пациенток, так и не начавшие прием этих средств.

Результаты. Уровень образования в группе 2 был достоверно ниже, преобладали пациентки со средним общим образованием (65,7% в группе 2 и 38,9% в группе 1; $p < 0,05$). В группе 2, включавшей женщин, не имевших опыта применения КГК, наиболее частым мотивом отказа от старта приема КГК была боязнь возможного развития побочных эффектов (60%), по мнению пациенток, негативно влияющих на здоровье, что требует совершенствования консультирования по КГК с учетом уровня образования обратившихся. Доля пациенток, информированных о положительных свойствах КГК, была выше в группе 1, по сравнению с группой 2 (88,9 % в группе 1 и 42,8% в группе 2). Тем не менее количество реальных пользовательниц составило лишь 50,7% (36 опрошенных из 71); при этом каждая вторая использовала КГК непродолжительное время – в среднем 9 мес. Причиной отказа от КГК среди принимавших эти средства в группах 1A и 1B независимо от длительности приема были побочные эффекты в 42,1 и 47,1% случаев соответственно, которые включали головные боли (42,1 и 29,4%), снижение либидо (26,3 и 11,8%), тошноту (10,5 и 29,4%), боли в эпигастральной области (10,5 и 29,4%), межменструальные кровянистые выделения (56,8 и 29,4%), повышение массы тела (26,3 и 29,4%), эмоциональную лабильность (26,3 и 23,5%).

Заключение. Увеличение числа пользовательниц КГК и приверженных к применению данного метода в течение длительного времени представляется возможным за счет внедрения качественного структурированного консультирования по выбору метода контрацепции с учетом уровня образования пациенток и их потребностей с акцентом на необходимость обращения за медицинской помощью при появлении побочных эффектов.

Ключевые слова: комбинированная гормональная контрацепция, факторы риска, побочные эффекты, причины отказа

Для цитирования: Жуковская И.Г., Хузина Л.Ф. Некоторые аспекты приверженности к комбинированной гормональной контрацепции у молодых женщин. *Медицинский совет*. 2022;16(16):93–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-93-98>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Some aspects of adherence to combined hormonal contraception in young women

Inna G. Zhukovskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7943-1115>, zhukovskaya@mail.ru

Liliya F. Khuzina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5025-2343>, khuzina-l2013@yandex.ru

Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia

Abstract

Introduction. In addition to being protective against unwanted pregnancies, combined hormonal contraceptives (CHCs) can improve health and quality of life of women. The awareness of Russian women about CHCs is 85%, however, only 13% of women in Russia have a long-term experience with CHCs. This is why, it is essential to analyse drivers of adherence of young women to CHCs, and the reasons for refusal of them.

Aim. Identification of the reasons affecting adherence to CHC in young women.

Materials and methods. Group 1 consisted of 36 women who have tried using CHC, but stopped taking: 1A (19 women) – up to 1 year, 1B (17 women) – from 1 to 3 years; group 2 – 35 women who have never used CHC.

Results. The level of education in group 2 was significantly lower, patients with secondary general education prevailed. Despite the high awareness of the benefits of CHC, the number of real users of these drugs was only 50.7%, while half of them used

CHC for 9 months on average. The refusal to use CHC in group 2 was motivated by the possible development of side effects, the lack of need for regular contraception, which requires improvement of counseling on using CHC, taking into account the characteristics of the contingent of patients. The reason for the rejection of CHC in groups 1A and 1B, regardless of the duration of use, was side effects in 42.1 and 47.1% of cases, respectively, which included: headaches, decreased libido; nausea, epigastric pain, intermenstrual spotting, weight gain, emotional lability.

Conclusion. Taking into account the level of education of patients and their needs, high-quality structured counseling when choosing a method of contraception will increase compliance with the use of CHCs, increase the frequency and duration of using CHCs.

Keywords: combined hormonal contraception, risk factors, side effects, reasons for refusal

For citation: Zhukovskaya I.G., Khuzina L.F. Some aspects of adherence to combined hormonal contraception in young women. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(16):93–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-93-98>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), помимо своего прямого эффекта – защиты от нежелательной беременности, обладают рядом свойств, способных улучшить состояние здоровья и качество жизни женщин: снижение клинических симптомов при предменструальном синдроме, уменьшение объема менструальных кровотечений (на 40–80%), уменьшение частоты анемии, дисменореи, воспалительных заболеваний органов малого таза, мигрени без ауры, снижение рисков развития миомы матки, профилактика кист яичников, эндометриоза, доброкачественных дисплазий молочных желез, гиперплазии эндометрия, рака яичников, эндометрия, прямой и ободочной кишки [1–3]. Информированность россиянок о комбинированной гормональной контрацепции составляет 85%, однако только 13% женщин в России имеют опыт длительного применения КГК [2, 4].

Причиной минимальной частоты использования современных КГК являются:

- безосновательный страх перед побочными эффектами, включающими тромботические осложнения, развитие рака, лабильность настроения (49%);
- снижение либидо (48%);
- набор лишней массы тела (16%);
- обильные менструальные выделения (13%);
- акне (10%);
- продолжительные межменструальные кровянистые выделения (6%);
- тошнота, увеличение массы тела, нагрубание и болезненность молочных желез, головные боли, повышение артериального давления [5–7].

Частота побочных эффектов в целом при использовании КГК, по данным литературы, составляет 63%, что связано с отсутствием персонализированного подхода к выбору метода контрацепции при консультировании пациенток [5, 8].

Длительность применения КГК в России у молодых женщин не превышает 6–7 мес., а более 11 мес. использует только каждая десятая (13%) пациентка; при этом частота отказа женщин от КГК в течение первого года приема средства достигает 68% [2, 5].

Представляет интерес изучение причин, влияющих на приверженность к КГК, что явилось **целью** настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование вошла 71 женщина fertильного возраста от 15 до 35 лет, получившая консультирование по КГК: группу 1 составили 36 женщин, начавшие использование КГК (дроспиренон + этинилэстрадиол + кальция левомефолинат и дроспиренон/этинилэстрадиол как наиболее часто используемые комбинации у молодых женщин; анализ состава КГК проведен по результатам анкетирования), но прекратившие прием на момент повторного обращения: 1A (19 женщин) – до 1 года, 1B (17 женщин) – от 1 года до 3 лет; группу 2 – 35 пациенток, которые так и не начали прием КГК. Средний возраст обследуемых в обеих группах не отличался и составил $22,0 \pm 1,8$ и $19,0 \pm 1,2$ года соответственно; также женщины были сопоставимы по возрасту менархе – $13,0 \pm 0,4$ и $13,5 \pm 0,7$ года и сексуального дебюта – $15,9 \pm 0,5$ и $17,1 \pm 2,2$ года, места проживания.

Методы исследования включали: общий и гинекологический осмотры, ультразвуковое исследование органов малого таза, микроскопическое, бактериологическое исследование и ПЦР-диагностику (полимеразная цепная реакция) на инфекции, передаваемые половым путем, цервикального секрета, консультацию терапевта, анкетирование для оценки рисков применения КГК (форма скрининга из 14 вопросов) и оригинальный опросник с целью выявления неиспользования КГК и отказа от них (14 вопросов).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2013, метода описательных статистик (абсолютных и относительных частот), параметрического критерия (критерия Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика уровня образования показала, что в группе 1 одинаково часто встречались пациентки со средним общим (38,9%), средним профессиональным (27,8%) и высшим образованием (33,3%); в группе 2 – у 65,7% обследованных имелось среднее общее ($p < 0,05$), у 28,6% – среднее профессиональное, у 5,7% – высшее образование ($p < 0,01$), что свидетельствует о необходимости пересмотра подходов к консультированию среди лиц со средним образованием.

Массово-ростовые показатели в обеих группах были сопоставимы и соответствовали нормативным параметрам:

в группе 1 окружность талии – $67,8 \pm 2,1$ см, индекс массы тела (ИМТ) – $21,2 \pm 0,8$ кг/м², в группе 2 объем талии – $70,1 \pm 3,7$ см, ИМТ – $22,2 \pm 1,3$ кг/м². Частота соматической патологии у обследованных женщин была одинаковой и включала анемию – 19,4 и 14,2%, заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, дуоденогастральный рефлюкс – 5,5 и 8,6% соответственно. Гинекологическая патология в группах также не отличалась и была представлена хроническим неспецифическим вагинитом (66,7 и 60,0%) и сальпингофоритом (25,0 и 20,0%). При бактериологическом исследовании цервикального секрета выделялись *E. coli* и *Enterococcus faecalis* в титре более 10^5 КОЕ/мл у 27,8 и у 22,9% обследованных, *Streptococcus spp.* в титре более 10^5 КОЕ/мл у 19,4 и у 28,6% обратившихся и *Staphylococcus spp.* в титре более 10^5 у 16,7 и у 11,4% пациенток соответственно, в остальных случаях рост микроорганизмов отсутствовал. Частота первичной дисменореи составила 5,6 и 14,2% соответственно, что демонстрирует тенденцию к увеличению первичной дисменореи в группе 2.

Согласно существующим рекомендациям, основным этапом консультирования, на основании которого назначается конкретный гормональный контрацептив, является выявление абсолютных противопоказаний к приему КГК [9]. Единичные положительные ответы были получены на следующие три вопроса скрининга: «Курите ли Вы сигареты?», «У Вас повышено артериальное давление?», «Беспокоят ли Вас головные боли?». Изучение результатов анкетирования для выявления факторов риска применения КГК показало, что курение (до 10–15 сигарет в день) имело место у 25,0% пациенток группы 1, 20,0% – в группе 2, однако, согласно Медицинским критериям приемлемости для использования методов контрацепции¹, данный фактор относился ко 2-й категории (курящие женщины моложе 35 лет), при которой преимущества использования КГК превалировали над возможными рисками.

Известно, что для оценки безопасности гормональной контрацепции требуется лишь измерение артериального давления (АД). Средний уровень АД в группе 1 составил: систолическое – $125 \pm 1,2$ мм рт. ст., диастолическое – $80 \pm 1,3$ мм рт. ст., в группе 2 – $118 \pm 2,1$ и $75 \pm 1,3$ мм рт. ст. соответственно. Повышение артериального давления в пределах высокого нормального (130–139 мм рт. ст. и (или) 85–89 мм рт. ст.) наблюдалось у 16,7 и 11,4% пациенток соответственно, что также не являлось противопоказанием к назначению КГК. Головные боли отмечали 11,1 и 11,4% женщин соответственно, однако при углубленном обследовании данный симптом не сопровождался мигренью с аурой, а значит, не препятствовал назначению КГК. Полученные данные позволяют утверждать отсутствие противопоказаний к приему КГК у женщин групп 1 и 2 по данным Медицинских критериев приемлемости для использования методов контрацепции².

Осведомленность о положительных неконтрацептивных возможностях КГК (уменьшение объема менструаль-

ных кровотечений, дисменореи, профилактика кист яичников) КГК имела место у 88,9% пациенток группы 1, среди женщин группы 2 – лишь у половины – 42,8%. При значительной осведомленности о положительных неконтрацептивных свойствах КГК тем не менее половина опрошенных женщин – пациентки группы 2 – так и не начали прием КГК, отдавая предпочтение рутинным методам, что диктует необходимость повышения эффективности консультирования: расширение объема знаний у пациенток по данным свойствам КГК, особенно у имеющих среднее образование, что, возможно, является резервом для увеличения числа пациенток, выбравших КГК в качестве метода контрацепции.

Кроме того, анализ причин, на которые указали женщины группы 2, после консультирования так и не начавшие прием КГК, показал, что у них вызывали страх возможные побочные эффекты при применении КГК – 60,0% опрошенных, отсутствие потребности в регулярной контрацепции – 31,4% респонденток, предпочтение традиционных методов контрацепции – 28,6% анкетированных, отсутствие времени на консультацию врачом – 17,1% пациенток, трудности в использовании (соблюдение регулярного приема препарата) – 11,4%. При этом большая часть таких утверждений свидетельствует о необходимости повышения эффективности консультирования по контрацепции.

Прекращение приема КГК женщинами в группе 1 произошло по инициативе пациенток; наиболее часто это было связано с побочными эффектами – в 42,1 и 47,1% случаев (в группах 1А и 1В соответственно) против 63,0% по данным литературы; а также с трудностями в использовании (соблюдение ежедневного режима приема) – 26,3 и 23,5% опрошенных, ввиду отсутствия необходимости контрацепции – 26,3 и 5,9% респонденток, наличия риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (отсутствие постоянного полового партнера) – у 5,3 и 23,5% соответственно.

Виды побочных эффектов не зависели от длительности приема КГК. Так, среди них у женщин групп 1А и 1В одинаково часто регистрировались головные боли (42,1 и 29,4%), снижение либидо (26,3 и 11,8%), тошнота (10,5 и 29,4%), боли в эпигастрии (10,5 и 29,4%), межменструальные кровянистые выделения (36,8 и 29,4%), повышенение массы тела (26,3 и 29,4%), эмоциональная лабильность (26,3 и 23,5%), поскольку разница показателей между группами не достигала статистической значимости ($p > 0,05$). Среднее количество побочных эффектов на одну женщину составило 2,1. Наиболее частыми были следующие сочетания: головные боли и перепады настроения (7,7%), межменструальные кровянистые выделения и набор лишней массы тела (6,4%). Обращение женщин, принимавших КГК, к акушеру-гинекологу имело место при межменструальных кровянистых выделениях. По данным эхографии органов малого таза при наличии таких жалоб были диагностированы функциональные кисты яичников (19,4%); структурные изменения, характерные для хронического эндометрита (13,9%); сальпингофорита (2,8%), которые были обусловлены наличием

¹ Всемирная организация здравоохранения. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. 5-е изд. М.; 2015. Режим доступа: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/348116/MEC-merged.pdf.

² Там же.

воспалительных процессов внутренних половых органов. Было назначено соответствующее обследование и лечение, тем не менее эпизоды прорывных кровотечений явились причиной отказа женщин от эффективного метода контрацепции. Необходимо подчеркнуть, что решение прекратить прием КГК, как показала ретроспективная оценка результатов анкетирования, у 2/3 женщин было самостоятельным и не являлось поводом для обращения к врачу с целью коррекции беспокоивших симптомов.

Анализируемые побочные эффекты представляются преодолимыми, поскольку их большую часть возможно скорректировать или устраниить при структурированном консультировании по выбору контрацепции за счет применения альтернативных КГК, например, со сниженной дозой эстрогенного компонента с формулой натуральных гормонов или увеличения дозы эстрогенного составляющего препарата, применения КГК с селективными прогестинами с продленным режимом приема, а также изменения пути поступления КГК в организм. Полученные данные можно объяснить дефектами консультирования при старте приема КГК – отсутствием акцента на потребности пациенток в методах контрацепции и необходимости обращения к врачу при появлении беспокоящих симптомов.

В связи с этим перспективным представляется эффективное внедрение в клиническую практику поэтапного структурированного консультирования по контрацепции «Пять шагов», включающей следующие этапы:

- помочь женщине осознать свои потребности в контрацепции;
- дать информацию об имеющихся методах контрацепции;
- оценить желание пользоваться контрацепцией и узнати, каким методом предпочитает воспользоваться женщина, оценить приемлемость желаемого метода с помощью критерии Всемирной организации здравоохранения, исключив противопоказания;
- помочь в использовании выбранного метода;
- обосновать ситуации, требующие обращения на прием к врачу, и назначить дату повторного визита при необходимости [10].

ВЫБОР КОМБИНИРОВАННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ: СОВРЕМЕННЫЙ АРСЕНАЛ СРЕДСТВ

Повышению приверженности терапии КГК у женщин не в последнюю очередь способствует назначение средства с учетом всех особенностей анамнеза и запросов каждой конкретной пациентки. На современном этапе фармакологии арсенал КГК позволяет обеспечить эффективную контрацепцию, в том числе у тех женщин, которым назначение оральных контрацептивов ранее было нежелательно.

Так, комбинация дезогестрела и этинилэстрадиола в форме микродозированного (ПланиЖенс дезо 20) или низкодозированного (ПланиЖенс дезо 30) контрацептивного средства может быть показана пациенткам, ранее столкнувшимся с проблемой межменструальных кровя-

нистых выделений или масталгии во время приема КГК. Благодаря сниженной дозе эстрогенного компонента риск возможных побочных эффектов, связанных с приемом эстрогенов, ниже, чем при приеме средств с более высокими дозами этинилэстрадиола. При этом у женщин, принимающих данные КГК, цикл становится более регулярным, нивелируются симптомы масталгии, уменьшаются болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии³. Своевременное информирование пациенток об этих эффектах может значительно повысить комплаентность терапии.

Комбинация левоноргестрела и этинилэстрадиола (ПланиЖенс лево) может быть показана женщинам с целью контрацепции после гинекологических операций. Левоноргестрел – наиболее изученный прогестаген с хорошим профилем безопасности и переносимости – впервые был применен в 1968 г. [11]. Несмотря на антиэстрогенную и относительную андрогенную активность [12], клинические исследования указывают на отсутствие клинически значимых побочных эффектов [11]. Ключевой момент для безопасности применения КГК, который позволяет рекомендовать его после гинекологических хирургических вмешательств: для левоноргестрела зафиксированы наименьшие риски развития тромбозов и осложнений [13].

Контрацептивные средства на основе дезогестрела (ПланиЖенс лакто) позволяют обеспечить контрацепцию в послеродовом периоде, в том числе на фоне кормления грудью без отрицательного влияния на лактацию, пролонгировать состояние ановуляции на длительный период, избежать необходимости назначения гормональных препаратов с высоким содержанием прогестагенов, а значит, и побочных эффектов, снижающих приверженность терапии. Применение препарата не сопровождается эстрогензависимыми побочными эффектами (тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез). Результаты изучения влияния дезогестрела на количество и состав грудного молока (уровень триглицеридов, протеина, лактозы и т. д.), рост и развитие ребенка до достижения возраста 2,5 года показали, что он является эффективным и безопасным методом контрацепции для женщин в период лактации [14].

Микродозированные контрацептивные средства с номегэстролом и эстрадиолом (ПланиЖенс номе) благодаря своему антиандrogenному эффекту позволяют повысить приверженность контрацептивной гормональной терапии у пациенток с андрогенозависимыми симптомами: акне, себореей, гирсутизмом, андрогенной алопецией и т. д. Номегэстрол – высокоселективный прогестаген, близкий по природе к естественному прогестерону. Благодаря длительному периоду полувыведения ПланиЖенс номе обеспечивает необходимый контроль менструального цикла (отсутствуют межменструальные

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ПланиЖенс Дезо 20. Режим доступа: <https://pharmasynbez.com/upload/iblock/8f2/8f2a0a213c2b82e4e9575ba91753a65d.pdf>; Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ПланиЖенс Дезо 30. Режим доступа: <https://pharmasynbez.com/upload/iblock/f6d/f6d7e553ab997145493a28b9b30be783.pdf>.

кровянистые выделения) на фоне влияния натурального эстрогена [15]. Доказано, что антигонадотропный эффект у номегестрола сильнее, чем у диеногеста. Это свойство обеспечивает высокую надежность контрацепции даже при пропусках приема КГК [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, применение современной комбинированной гормональной контрацепции способствует сохранению здоровья женщин, тем не менее количество пользовательниц данного метода и длительность применения данных препаратов остаются минимальными. Особую важность имеет грамотное консультирование – снабжение женщины всей необходимой информацией, ее максимальное вовлечение в обсуждение и поддержка в правильности выбора, поскольку большинство женщин склонны рассматривать этот метод в качестве потенциально приемлемого при получении адекватной информации. При консультировании пациенток по выбору метода контрацепции необходимо учитывать их уровень образования, обеспечить доступной информацией, поскольку по данным проведенного исследования большая часть (68%) респонденток, отказавшихся от приема КГК после консультирования, имела среднее образование; при этом распространенным аргументом (в 60% случаев) был страх негативного влияния КГК на репродуктивное здоровье, что обусловлено недостаточно убедительными для женщин сведениями, предоставленными врачом. Несмотря на высокую информированность о преимуществах метода, в том числе о положительных неконтрацептивных эффектах КГК (88,9% пациенток группы 1, 42,8% – группы 2), количество реальных пользовательниц составило лишь половину из них (50,7%), что также отражает недостаточную эффективность консультирования пациенток при выборе метода контрацепции.

Причины отказа от приема КГК не зависели от длительности приема средства: так, в группах 1А и 1В, используя-

зовавших метод в течение 1 года и на протяжении от 1 года до 3 лет, они были представлены возникшими побочными эффектами (42,1 и 47,4%), трудностями в использовании (26,3 и 23,5%). Среди симптомов, которые привели к самостоятельному отказу пациенток от приема КГК, наиболее частыми были головные боли (42,1 и 29,4%), снижение либидо (26,3 и 11,8%), тошнота (10,5 и 29,4%), боли в эпигастральной области (10,5 и 29,4%), которые можно связать с недиагностированными заболеваниями гастроинтестинальной системы, проявившимися на момент приема КГК, повышение массы тела (26,3 и 29,4%), эмоциональная лабильность (26,3 и 23,5%), что свидетельствует о дефектах консультирования при выборе метода контрацепции. Межменструальные кровянистые выделения на фоне приема КГК имели место у каждой третьей женщины (36,8 и 29,4%) и являлись причиной обращения к акушеру-гинекологу, тем не менее проведенные лечебно-диагностические мероприятия не способствовали дальнейшей приверженности женщин к используемому методу контрацепции. Необходимо подчеркнуть, что большинство побочных эффектов при приеме КГК представляются преодолимыми при мониторинге самочувствия женщины с целью раннего выявления возможных неблагоприятных симптомов, что позволит увеличить уровень удовлетворенности от применения метода.

Таким образом, эффективное внедрение в клиническую практику качественного структурированного консультирования по выбору метода контрацепции с учетом уровня образования женщин и их потребностей с акцентом на необходимость обращения за медицинской помощью при появлении побочных эффектов предоставляет новые возможности для повышения комплаентности женщин к приему комбинированной гормональной контрацепции.

Поступила / Received 15.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2022

Принята в печать / Accepted 12.09.2022

Список литературы / References

1. Дикке Г.Б. Потребности, ожидания и сомнения у пользователей гормональными контрацептивами. *Гинекология*. 2020;22(1):33–37. <http://doi.org/10.26442/20795696.2020.1.200044>.
Dikke G.B. Needs, expectations and doubt users of hormonal contraceptives. *Gynecology*. 2020;22(1):33–37. (In Russ.) <http://doi.org/10.26442/20795696.2020.1.200044>.
2. Дикке Г.Б., Соловьева А.В., Радзинский В.Е. (ред.). *Конtracepcия и тромбозы. Пути снижения тромботического риска у женщин, применяющих КОК*. М.: StatusPraesens; 2016. 16 с.
Dikke G.B., Solov'yeva A.V., Radzinsky V.E. (eds.). *Contraception and thrombosis. Ways to reduce thrombotic risk in women using COCs*. Moscow: Status Praesens; 2016. 16 p. (In Russ.)
3. Унанян АЛ., Никонец АД., Аминова Л.Н., Алимов В.А., Чушков Ю.В., Шуккина А.В. и др. Неконtraceптивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов: преимущества и риски применения. *Гинекология*. 2017;19(2):69–74. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28638>.
Unanyan A.L., Nikonen A.D., Aminova L.N., Alimov V.A., Chushkov Yu.V., Shchukina A.V. et al. Noncontraceptive effects of combined oral contraceptives: benefits and risks of use. *Gynecology*. 2017;19(2):69–74. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28638>.
4. Хамошина М.Б., Маклекова С.А. Сбылись мечты: как мы ими распоряжаемся? Результаты социологического опроса россиян о знаниях по контрацепции. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство*, бесплодный брак. 2015;(5):43–50. Режим доступа: https://praesens.ru/files/2015/magazine/SP_28.pdf.
Khamoshina M.B., Maklecova S.A. Dreams come true: how do we manage them? Results of a sociological survey of Russians on knowledge of contraception. *Status Praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. 2015;(5):43–50. (In Russ.) Available at: https://praesens.ru/files/2015/magazine/SP_28.pdf.
5. Набиева Л.В., Григорьева Н.В., Василькова Г.А. Современные проблемы гормональной контрацепции. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2019;(2-1):43–47. Режим доступа: <https://drive.google.com/file/d/1ephwflJ9OsKv2JHMxR8kh7PY8T1IAMxX/view>.
Nabieva L.V., Grigorieva N.V., Vasil'kova G.A. Modern problems of hormonal contraception. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2019;(2-1):43–47. (In Russ.) Available at: <https://drive.google.com/file/d/1ephwflJ9OsKv2JHMxR8kh7PY8T1IAMxX/view>.
6. Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В., Коновалов В.А. Комбинированная оральная контрацепция. Есть ли ресурс расширения использования? *Медицинский совет*. 2018;(12):146–151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-146-151>.
Kuznetsova I.V., Evsyukova L.V., Konovalov V.A. Combined oral contraception: is there a resource for increased use? *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(12):146–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-146-151>.
7. Пруд В.А. Гормональная контрацепция как один из самых эффективных и популярных методов предохранения от нежелательной беременности.

- Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2016;(1):44–52. Режим доступа: https://child-reprodhealth.ru/ru/jarticles_repr/442.html?SSr=020134893d21ffffffff27c_07e6021515021e-37a9.
- Prud V.A. Hormonal contraception as one of the most effective and popular methods of preventing unwanted pregnancy. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2016;(1):44–52. (In Russ.) Available at: https://child-reprodhealth.ru/ru/jarticles_repr/442.html?SSr=020134893d21ffffffff27c_07e6021515021e-37a9.
8. Чечулина О.В., Данилова О.В. Персонализированный подход к выбору метода контрацепции. *Практическая медицина.* 2018;16(9):40–42. Режим доступа: <https://www.yumpu.com/xx/embed/view/z4TlfUHS23jDB0Ec>. Chechulina O.V., Danilova O.V. Personalized approach to the choice of contraceptive method. *Practical Medicine.* 2018;16(9):40–42. (In Russ.) Available at: <https://www.yumpu.com/xx/embed/view/z4TlfUHS23jDB0Ec>.
9. Олина А.А., Метеlevа Т.А. Гормональная контрацепция: алгоритм выбора. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(2):76–82. https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonalnaya_kontracepciya_algoritm_vybora. Oлина A.A., Метеlevа T.A. Hormonal contraception: choice algorithm. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(2):76–82. (In Russ.) https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonalnaya_kontracepciya_algoritm_vybora.
10. Дикке Г. Как уменьшить количество побочных эффектов КОК и повысить приверженность к ним: простые советы практическим врачам. *Медицинский совет.* 2016;(2):10–13. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-10-13>.
- Dikke G.B. How to reduce the number of side effects produced by COCs and improve adherence: simple tips for practitioners. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(2):10–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-10-13>.
11. Archer D.F., Maheux R., DelConte A., O'Brien F.B. Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 microg levonorgestrel and 20 microg ethinyl estradiol (Alesse). North american Levonorgestrel Study Group (NALSG). *Am J Obstet Gynecol.* 1999;178(5 Pt 2):39–44. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70362-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70362-5).
12. Wiegartz I., Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2006;11(3):153–161. <https://doi.org/10.1080/13625180600772741>.
13. Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W., Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ.* 2012;344:e2990. <https://doi.org/10.1136/bmj.e2990>.
14. Korver T., Klipping C., Heger-Mahn D., Duijkers I., van Osta G., Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception.* 2005;71(1):8–13. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.07.016>.
15. Burke A. Nomegestrol acetate-17b-estradiol for oral contraception. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:607–619. <https://doi.org/10.2147/PPA.S39371>.
16. Ruan X., Seeger H., Mueck A.O. The pharmacology of nomegestrol acetate. *Maturitas.* 2012;71(4):345–353. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.01.007>.

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

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Жуковская И.Г., Хузина Л.Ф.**

Написание текста – **Хузина Л.Ф., Жуковская И.Г.**

Сбор и обработка материала – **Хузина Л.Ф., Жуковская И.Г.**

Обзор литературы – **Хузина Л.Ф.**

Перевод на английский язык – **Хузина Л.Ф.**

Анализ материала – **Жуковская И.Г., Хузина Л.Ф.**

Статистическая обработка – **Хузина Л.Ф., Жуковская И.Г.**

Редактирование – **Жуковская И.Г.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Жуковская И.Г.**

Contribution of authors:

Study concept and design – Inna G. Zhukovskaya, Liliya F. Khuzina

Text writing – Liliya F. Khuzina, Inna G. Zhukovskaya

Collection and processing of material – Liliya F. Khuzina, Inna G. Zhukovskaya

Literature review – Liliya F. Khuzina

Translation into English – Liliya F. Khuzina

Material analysis – Inna G. Zhukovskaya, Liliya F. Khuzina

Statistical processing – Liliya F. Khuzina, Inna G. Zhukovskaya

Editing – Inna G. Zhukovskaya

Approval of the final version of the article – Inna G. Zhukovskaya

Информация об авторах:

Жуковская Инна Геннадиевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; zhukovskaya@mail.ru

Хузина Лилия Флоровна, студентка, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; khuzina-l2013@yandex.ru

Information about the authors:

Inna G. Zhukovskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; zhukovskaya@mail.ru

Liliya F. Khuzina, Student, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; khuzina-l2013@yandex.ru

Роль micronutrientов в сохранении женского репродуктивного потенциала, сниженного на фоне инфекционных заболеваний

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

О.И. Лисицына, <https://orcid.org/0000-0002-7775-3508>, o_yazykova@inbox.ru

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

Резюме

Иммунная система человека, находящаяся в тесной связи с другими органами и системами, в т. ч. с репродуктивной, необходима для защиты организма от инфекций, а также других внешних и внутренних факторов. Для нормальной функции иммунной системы необходим полноценный рацион с достаточным содержанием не только макро-, но и micronutrientов. В различных исследованиях показана связь между дефицитом различных витаминов и микроэлементов и снижением активности иммунной системы. Таким образом, иммунный ответ может быть нарушен при недостаточном питании и дефиците микроэлементов, что повышает восприимчивость организма к инфекционным факторам. В свою очередь, инфекционный процесс может привести к повышенной потребности в микроэлементах, которая удовлетворяется за счет экзогенных веществ, а при недостатке их потребления – за счет эндогенных запасов. Инфекции – один из основных факторов, ухудшающих репродуктивное здоровье человека. В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают лидирующие позиции, а их распространенность не демонстрирует тенденции к снижению. В данном обзоре литературы рассмотрено влияние основных инфекций на репродуктивное здоровье женщины, представлены данные о роли micronutrientов в профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации после них, а также в сохранении репродуктивных функций после перенесенных инфекций. Рассмотрено значение витаминов С, Е, витаминов группы В, цинка, L-аргинина для сохранения и восстановления fertильности у женщин, приведены результаты исследований, посвященных проблеме.

Ключевые слова: micronutrientы, витамины, микроэлементы, иммунная система, витамин С, витамин Е, цинк, вирусы

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Лисицына О.И. Роль micronutrientов в сохранении женского репродуктивного потенциала, сниженного на фоне инфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2022;16(16):101–107.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-101-107>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of micronutrients in maintaining women's reproductive potential reduced due to infectious diseases

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

Olga I. Lisitsyna, <https://orcid.org/0000-0002-7775-3508>, o_yazykova@inbox.ru

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

Abstract

The human immune system, which is in close connection with other organs and systems including the reproductive one, is required for the body's defence against infections, as well as other external and internal factors. A balanced diet with a sufficient content of not only macro-, but also micronutrients is necessary for the normal function of the immune system. Various studies showed a relationship between the deficiency of various vitamins and trace elements and decreased activity of the immune system. Thus, the immune response can be impaired by malnutrition and trace element deficiency, which increases the body's susceptibility to infectious factors. In its turn, the infectious process can lead to an increased demand for micronutrients, which is met by exogenous substances, and in case of not enough consumption of them – by endogenous reserves. Infections are one of the main factors deteriorating human reproductive health. Pelvic inflammatory diseases (PID) hold leading positions in the gynecological pathology pattern, and their prevalence does not show a downward trend. This literature review considers the impact of major infections on women's reproductive health, presents data on the role of micronutrients in preventing infectious diseases and rehabilitating after them, as well as in preserving reproductive functions after infections. The importance of vitamin C, E, B vitamins, zinc, L-arginine for the preservation and restoration of women's fertility is considered, and the results of studies on the issue are presented.

Keywords: micronutrients, vitamins, trace elements, immune system, vitamin C, vitamin E, vitamin D, iron, zinc, viruses

For citation: Syrkasheva A.G., Lisitsyna O.I. The role of micronutrients in maintaining women's reproductive potential reduced due to infectious diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-101-107>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система человека находится в тесной связи с другими органами и системами, в т. ч. репродуктивной. Она необходима для защиты организма от инфекций, а также других внешних и внутренних факторов. Основными компонентами иммунной системы являются физические (кожа, эпителий верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочевыводящей системы и т.д.) и биохимические барьеры (секрет эпителиальных клеток, слизь) и непосредственно клетки иммунной системы (гранулоциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты) и различные антитела.

Инфекции – один из основных факторов, ухудшающих репродуктивное здоровье человека. В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают лидирующие позиции, а их распространность не демонстрирует тенденции к снижению. Их негативное влияние прослеживается на двух важных этапах реализации репродуктивной функции в паре: 1) до наступления беременности – при формировании мужского и женского бесплодия; 2) во время беременности, когда возможны репродуктивные потери.

Естественная неспецифическая иммуносупрессия, наблюдающаяся во время беременности и обеспечивающая иммунологическую толерантность материнского организма в отношении плода, создает дополнительные условия для активации инфекций, часто – трансплацентарной передачи возбудителя плоду и различных осложнений беременности.

Среди значимых генитальных вирусных инфекций герпетическая и папиллома-вирусная являются наиболее распространенными, приводящими к тяжелым нарушениям не только женского, но мужского здоровья, осложнениям беременности и перинатальной патологии.

Так, вирусом простого герпеса (ВПГ) инфицировано 90% человеческой популяции, он характеризуется пожизненной персистенцией в организме, значительным полиморфизмом клинических проявлений, резистентностью к существующим методам лечения.

Генитальный герпес поражает органы мочеполовой системы, участвует в развитии у женщин вагинита, цервичита, эндометрита, сальпингофорита, цистита. Главным резервуаром генитальной герпетической инфекции у женщин является канал шейки матки, у мужчин – мочеполовой тракт. Рецидивирование герпес-вирусной инфекции связано с изолированным или сочетанным дефектом противогерпетического иммунитета – специфическим иммунодефицитом [1].

В свою очередь, хроническая вирусная инфекция может сама провоцировать развитие иммунодефицитных состояний. Персистенция в эндометрии условно-патогенных микроорганизмов и вирусов вызывает акти-

вационные процессы в лимфоцитах, которые сопровождаются повышением экспрессии ранних (CD25, CD71) и поздних (HLA-DR, CD95) активационных маркеров и синтеза провоспалительных цитокинов. Это служит препятствием к созданию в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, необходимой для формирования защитного барьера, что может привести к прерыванию беременности [2]. Вирусная инфекция нередко сопровождает дисбиотические процессы влагалища, что может определять частое рецидивирование процесса.

Однако оказывать негативное воздействие на репродуктивную систему женщины могут не только половые инфекции. Так, одним из наиболее обсуждаемых в настоящее время является вопрос влияния новой коронавирусной инфекции, впервые зарегистрированной в 2019 г., на репродуктивную систему человека.

В настоящее время известно, что вирус вторгается в клетку-мишень, связываясь с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), и модулирует экспрессию АПФ2 в клетках-хозяевах. АПФ2 широко экспрессируется в яичниках, матке, влагалище и плаценте [3]. Ангиотензин II (AngII), АПФ2 и ангиотензин 1–7 (Ang 1–7) регулируют развитие фолликулов и овуляцию, модулируют лютеиновый ангиогенез и дегенерацию, а также влияют на регулярные изменения в ткани эндометрия и развитие эмбриона. Из этого следует, что 2019-nCoV потенциально может нарушать репродуктивную функцию женщины за счет регулирования АПФ2 [4].

Вместе с тем нет прямых оснований утверждать, что беременные женщины подвергаются повышенному риску предрасположенности и осложнений от COVID-19, чем население в целом. Согласно имеющимся данным зарубежных коллег, примерно у 85% женщин заболевание протекает в легкой форме, у 10% – в более тяжелой и лишь у 5% заболевание приводит к критическим исходам. Кроме того, согласно докладу, коллективной миссии ВОЗ, основанной на исследовании 147 беременных в КНР, среди которых было 64 подтвержденных случая инфицирования SARS-CoV-2-инфекцией, 82 подозреваемых на инфицирование SARS-CoV-2 и 1 бессимптомный носитель SARS-CoV-2, 8% имели тяжелое течение инфекции, 1% – критическое, 92% – легкое и среднетяжелое [4].

Исследователи указывают, что факторами риска тяжелой формы COVID-19 во время беременности являются увеличение возраста матери, высокий индекс массы тела и артериального давления, а также уже существующие сопутствующие заболевания.

Среди возможных рисков постинфекционных осложнений в литературе выделяют преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды, развитие фетоплацентарной недостаточности, обострение хронической соматической патологии.

ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИЙ КАК ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Первой линией защиты является т. н. врожденный иммунитет, который включает в себя анатомические и биохимические барьеры и неспецифический клеточный ответ, опосредованный главным образом моноцитами, нейтрофилами, естественными киллерами и дендритными клетками. Врожденный иммунный ответ также характеризуется отсутствием иммунологической памяти. Второй линией защиты является адаптивный иммунитет, который обеспечивает антиген-специфический ответ, опосредованный Т- и В-лимфоцитами; для адаптивной иммунной системы характерно формирование иммунологической памяти.

Иммунная система человека меняется в течение жизни: от незрелой у младенцев и детей до оптимальной у молодых людей и людей среднего возраста с последующим снижением активности у пожилых людей (для пожилых людей характерно снижение адаптивного иммунного ответа). Возрастные изменения иммунной системы также связаны с хроническими заболеваниями (наличие которых может нарушать барьерную функцию), а также социальными особенностями и образом жизни: недостаточным питанием, вредными факторами внешней среды, малоподвижным образом жизни и т. д. Соответственно, риск развития и тяжесть течения распространенных инфекционных заболеваний человека (пневмония, грипп, острые респираторные вирусные заболевания) также связаны с возрастом и образом жизни человека.

В свою очередь, полноценный рацион питания с достаточным содержанием не только макро-, но и микронутриентов необходим как для нормальной функции иммунной системы, так и для сохранения функции других систем органов [5]. В различных исследованиях показана связь между дефицитом различных витаминов и микроэлементов и снижением активности иммунной системы: например, витамин B6 необходим для синтеза цитокинов и антител, а железо необходимо для пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов [6, 7]. Таким образом, иммунный ответ может быть нарушен при недостаточном питании и дефиците микроэлементов, что повышает восприимчивость организма к инфекционным факторам. В свою очередь, инфекционный процесс может привести к повышенной потребности в микроэлементах, которая удовлетворяется за счет экзогенных веществ, а при недостатке их потребления – за счет эндогенных запасов [7]. Так формируется патологический круг. При расходе эндогенных запасов страдают все системы организма, в т. ч. репродуктивная.

ВИТАМИН С

Врожденный иммунитет: стимулирует синтез нейтрофилов и лимфоцитов, участвует в синтезе компонентов комплекса, поддерживает функцию эпителиального барьера [8].

Адаптивный иммунитет: предполагается роль витамина С в пролиферации и дифференцировке лимфоцитов [8].

Витамин С был открыт в начале XX в., и вскоре было доказано, что именно отсутствие витамина С в рационе

человека вызывает цингу. Поскольку основной причиной смерти при цинге является пневмония, были высказаны предположения, что витамин С может быть использован для лечения пневмонии и других инфекционных заболеваний [6]. Несмотря на многочисленные исследования в данной области, до сих пор убедительных доказательств клинической эффективности витамина С в профилактике и лечении инфекционных заболеваний не получено.

По данным обсервационных исследований, пациенты с пневмонией различного генеза имеют сниженный уровень витамина С в плазме крови, а назначение экзогенного витамина С не только нормализует его уровень, но и уменьшает тяжесть респираторных симптомов [9, 10]. В исследованиях американских авторов продемонстрировано улучшение рентгенологической картины при остром повреждении легких после внутривенного введения витамина С [11, 12]. Вероятно, патогенетические механизмы улучшения рентгенологической картины связаны с усиленным апоптозом и фагоцитозом нейтрофилов [13].

В 2013 г. опубликован Кохрановский обзор, посвященный эффективности витамина С в профилактике простудных заболеваний. Авторы проанализировали 29 РКИ (11 306 пациентов), в которых назначали витамин С в ежедневной дозе не менее 0,2 г [13]. В результате не выявлено влияния приема витамина С на риск возникновения простуды ($OP = 0,97$; 95% ДИ 0,94; 1,00). В пяти исследованиях (598 пациентов) изучали спортсменов (легкоатлеты и лыжники) и военнослужащих в субарктической зоне, в данной группе пациентов OP составил 0,48 (95% ДИ 0,35; 0,64). Также было отмечено снижение длительности заболевания в группах пациентов, получавших витамин С, хотя различия не достигли статистической значимости. Авторы метаанализа считают необходимым проведение дальнейших исследований в данной области.

В 2021 г. был опубликован метаанализ, посвященный эффективности витамина С в лечении новой коронавирусной инфекции, для анализа были отобраны 6 РКИ (572 пациента). Не было получено данных о влиянии витамина С на смертность пациентов ($OP = 0,73$; 95% ДИ 0,42; 1,27), длительность госпитализации (стандартизованная разность средних $-0,23$, 95% ДИ $-1,04$; 0,58), необходимость искусственной вентиляции легких (отношение рисков $0,93$; 95% ДИ 0,61; 1,44).

ВИТАМИН Е

Врожденный иммунитет: антиоксидант, поддерживает целостность клеточных мембран и защищает от воздействия свободных радикалов, усиливает цитотоксическую активность натуральных киллеров [7].

Адаптивный иммунитет: роль не определена; по некоторым данным, улучшает пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов [14].

Витамин Е – жирорастворимый витамин, обладающий значительной антиоксидантной активностью, поглощает свободные радикалы и предотвращает окисление полиненасыщенных жирных кислот. Экспериментальные исследования влияния витамина Е на иммунную систему человека демон-

стрируют противоположные результаты. В ряде исследований показано усиление пролиферации лимфоцитов, индукция синтеза интерлейкина-2 и супрессия синтеза интерлейкина-6, усиление реакции гиперчувствительности замедленного типа при назначении витамина Е, в других исследованиях подобных эффектов не зарегистрировано [15–17].

Результаты клинических исследований также противоречивы. В некоторых исследованиях отмечено положительное влияние экзогенного витамина Е на частоту возникновения респираторных вирусных инфекций и внебольничных пневмоний в различных группах пациентов, в других исследованиях такой закономерности не отмечено [17, 18].

Несмотря на то что история изучения витамина Е насчитывает уже более 100 лет, его роль в терапии нарушений репродуктивной функции и при беременности окончательно не определена. E. Ruder et al. в 2015 г. изучили связь между приемом различных витаминных комплексов и временем до наступления беременности у молодых пар с бесплодием неясного генеза. Хотя ни один из комплексов не уменьшал время до достижения живорождения по сравнению с группой плацебо, некоторые витамины оказались эффективны в определенных категориях пациенток. Так, прием витамина С в 1,1 раза снижал время до достижения живорождения у пациенток младше 35 лет, имеющих массу тела 25 кг/м² или менее. Прием витамина Е снижал аналогичный показатель в 1,1 раза у пациенток в возрасте 25 лет и старше. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего исследования данной проблемы [19].

Также существуют данные о негативном влиянии витаминов на репродукцию. В 2016 г. группа ученых из Японии показала, что прием витаминов Е и А в рамках прегравидарной подготовки и/или во время беременности ассоциирован с повышенным риском эмоциональных и поведенческих расстройств у детей [20].

Результаты оценивали после корректировки по клиническим характеристикам пациенток (возраст, паритет, наличие вредных привычек, особенности питания, образование обоих родителей, доход семьи, гестационный возраст, антропометрические показатели).

По данным Национальной программы проверки здоровья и питания (англ. National Health and Nutrition Examination Survey), низкий уровень антиоксидантов в крови (учитывается уровень витамина А, В2, Е, фолиевой кислоты) ассоциирован с повышенным риском инфицирования ВПЧ. Так, для пациенток с первым квартильным уровнем антиоксидантов (по сравнению с четвертым квартильным уровнем) относительный риск инфицирования ВПЧ низкого риска составляет 1,4 (р = 0,002), ВПЧ высокого риска – 1,4 (р = 0,030) [21].

Схожие результаты получили авторы из Италии: пациентки, употребляющие большое количество пероральных антиоксидантов, имели сниженный риск инфицирования ВПЧ-инфекцией [22].

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Витамины группы В (В1 – тиамин, В2 – рибофлавин, В3 – ниацин, В5 – пантотеновая кислота, В6 – пиридоксин, В7 – биотин, В9 – фолиевая кислота и В12 – кобаламин)

относятся к эссенциальным микронутриентам, необходимым для поддержания клеточного цикла. Важность витаминов группы В обусловлена тем фактом, что они являются ключевыми промежуточными звенями путей выработки кофакторов (тетрагидрофолат, никотинамид адениндинуклеотид и т. д.), необходимых для синтеза сотен ферментов, поддерживающих основные функции организма. Плейотропная природа витаминов группы В, с одной стороны, подчеркивает их важность для клеточного метаболизма и гомеостаза, с другой – усложняет проведение исследований, направленных на изучение последствий их дефицита или переизбытка. Изменение потребности в витаминах группы В представляет собой сложную взаимосвязь между их абсорбцией, устойчивостью и функцией ферментов, требующих этих кофакторов. Согласно рекомендациям ВОЗ, минимальная суточная доза потребления витаминов группы В для взрослого человека составляет: В1 1,1–1,2 мг; В2 1,0–1,3 мг, В3 11–12 мг, В5 5 мг, В6 1,3–1,7 мг, В7 30 мкг, В9 400 мкг, В12 2,4 мкг. Назначение фолиевой кислоты (400 мкг перорально ежедневно) рекомендовано всем беременным пациенткам до 12 нед. беременности, поскольку получены убедительные доказательства в пользу снижения риска рождения детей с врожденными аномалиями нервной системы [23].

ЦИНК

Врожденный иммунитет: поддерживает целостность эпителиальных барьеров, модулирует высвобождение цитокинов [14].

Адаптивный иммунитет: участвует в процессах роста и дифференцировки Т-лимфоцитов, активации Т-лимфоцитов [24, 25].

Различные научные коллективы оценивали противовирусную активность цинка *in vitro*, однако существенным недостатком данных исследований является тот факт, что концентрации цинка значительно превышали физиологические [26, 27]. Например, концентрация цинка в плазме человека варьируется в пределах 10–18 мкмоль/л, а эффективные противовирусные концентрации могут достигать значений миллимоль/литр [28].

В 70-х гг. XX в. появилось много работ, демонстрирующих эффективность цинка для терапии герпетической инфекции; отмечено ингибирующее влияние цинка на различные аспекты жизненного цикла вируса герпеса [29, 30]. Тем не менее патогенетические механизмы данного влияния не определены и никакие современные экспериментальные исследования не могут подтвердить данную гипотезу.

В нескольких РКИ отмечена эффективность местного применения цинка для уменьшения длительности герпетической инфекции и снижения частоты рецидивирования [31, 32].

Было высказано предположение, что цинк участвует в формировании постvakцинального иммунитета (в выработке специфических антител), после чего проведен ряд работ по назначению препаратов цинка во время вакцинации от различных вирусных инфекций. Результаты данных работ не показали влияния добавок цинка

на иммунологический ответ при введении различных вакцин (против полиомиелита, ротавируса, вируса гриппа, вируса гепатита В) [33–35].

Ввиду малой концентрации цинка в плазме крови определить его дефицит сложно, при этом большое число ферментов в организме человека являются цинк-зависимыми. Микроэлемент входит в состав факторов транскрипции и гистонов, необходимых для процессинга ДНК, играет важную роль в работе рецепторов ряда гормонов, в частности гормонов щитовидной железы и эстрогенов. Важным аспектом действия цинка является его включение в антиоксидантную систему, что позволяет микроэлементу совместно с витаминами Е и С обеспечивать антиоксидантную защиту репродуктивной системы.

L-АРГИНИН

Аргинин является условно незаменимой аминокислотой: организм взрослого человека может синтезировать аргинин из цитруллина, глутамина, глутамата и пролина [36]. Однако при определенных условиях (беременность, детский возраст, различные варианты иммунодефицита, метаболические заболевания) эндогенного синтеза аргинина недостаточно, и для этих групп пациентов аргинин является, по сути, незаменимой аминокислотой. Аргинин необходим для синтеза различных биологически активных соединений – оксида азота, орнитина, полиаминов, участвует в секреции анаболических гормонов: инсулина, глюкагона, пролактина, соматостатина и катехоламинов [36].

Первые исследования, демонстрирующие роль аргинина в иммунной системе и при развитии инфекционного процесса, были опубликованы в 60-х гг. XX в.: было показано, что при отсутствии аргинина нарушается активация Т-лимфоцитов [36]. Последующие экспериментальные исследования подтвердили и расширили данные о том, что аргинин необходим для нормальной функции адаптивного иммунитета [37, 38]. Дефицит аргинина также развивается при ожоговой болезни, диабетической дистальной нейропатии, ранах различного генеза, и препараты аргинина в течение длительного времени используются для терапии всех вышеперечисленных состояний [37–39].

Цикл работ, посвященных изучению роли аргинина при коронавирусной инфекции, продемонстрировал корреляцию между тяжестью течения заболевания и уровнем аргинина в плазме крови (чем тяжелее заболевание, тем уровень аргинина ниже), а также положительный эффект от использования добавок аргинина. К возможным патогенетическим механизмам, помимо влияния на процессы адаптивного иммунитета, можно отнести антитромботический эффект и индукцию синтеза оксида азота [40].

Аргинин представляется перспективным препаратом для коррекции гемодинамических нарушений при беременности. Эффекты от индукции синтеза азота (вазодилатация, стимуляция ангиогенеза, противовоспалительный эффект) могут быть полезны не только при инфекционных заболеваниях, но и при акушерских осложнениях – презклампсии и задержке роста плода. Во-вторых, аргинин – доступный препарат для перорального приема, который может быть использован широко, что особенно важно в регионах с ограниченными ресурсами, в которых дефицит белкового питания и ограниченный рацион беременных женщин остаются медико-социальной проблемой [41]. В нескольких пилотных исследованиях отмечено положительное влияние препаратов аргинина во время беременности на массу тела новорожденных и срок гестации при беременности высокого риска [42–44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватное поступление микронутриентов (витаминов и микроэлементов) с пищей необходимо для функционирования различных органов и систем организма человека, и иммунная и репродуктивная системы не являются исключением. Многие исследования подтверждают роль недостатка витаминов и микроэлементов в снижении как сопротивляемости к инфекционным заболеваниям, повышении риска осложнений, нарушении выработки постvakцинального иммунитета, так и репродуктивной функции человека.

Сложность изучения данной проблемы обусловлена несколькими факторами. Во-первых, недостаточность микронутриентов не возникает изолированно, и как нарушение питания, так и дисбаланс микроэлементов/витаминов при хронических заболеваниях может приводить к изменению различных метаболических путей. Во-вторых, лабораторные методы определения микронутриентов в организме человека являются дорогостоящими и относительно малоинформативными, что связано с особенностью метаболизма микроэлементов (большинство микроэлементов и витаминов связаны с транспортными белками и присутствуют не в крови, а в других тканях). В-третьих, сложно оценить количество микроэлементов и витаминов, поступающих в организм человека с пищей. Все вышеперечисленное диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и проведения новых исследований достаточной мощности, а также поиска способов точной диагностики и устранения дефицита витаминов и микронутриентов.

Поступила / Received 29.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2022
Принята в печать / Accepted 13.09.2022



Список литературы / References

- Дикк Г.Б., Бебнева Т.Н. Современная противовирусная терапия генитального герпеса у женщин вне беременности и во время нее. *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):145–150. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.145-150>. Dikke G.B., Bebneva T.N. Current antiviral therapy for genital herpes in non-pregnant and pregnant women. *Акушерство и гинекология (Russian Federation)*. 2018;(9):145–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.145-150>.
- Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2012;(1):128–136. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Immunnye-faktory-v-etiologii-i-patogeneze-oslojenii-beremennosti.html>. Sukhikh G.T., Vanko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Акушерство и гинекология (Russian Federation)*. 2012;(1):128–136. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Immunnye-faktory-v-etiologii-i-patogeneze-oslojenii-beremennosti.html>.
- Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L., Yang G. et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020; 26(6):367–373. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.
- Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы. *Акушерство и гинекология*. 2020;(5):6–12. Режим доступа: <https://en.aig-journal.ru/articles/Novyi-koronavirus-SARS-CoV-2-i-beremennost-obzor-literatury.html>. Priputnevich T.V., Gordeev A.B., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E. The novel coronavirus SARS-CoV-2 and pregnancy: literature review. *Акушерство и гинекология (Russian Federation)*. 2020;(5):6–12. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/Novyi-koronavirus-SARS-CoV-2-i-beremennost-obzor-literatury.html>.
- Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>.
- Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>.
- Haryanto B., Suksmasari T., Wintergerst E., Maggini S., Miner V. Multivitamin Supplementation Supports Immune Function and Ameliorates Conditions Triggered By Reduced Air Quality. *Vitam Miner*. 2015;4(2). Available at: https://www.researchgate.net/publication/281176134_Multivitamin_Supplementation_Supports_Immune_Function_and_Ameliorates_Conditions_Triggered_By_Reduced_Air_Quality.
- Tsujino I., Ushikoshi-Nakayama R., Yamazaki T., Matsumoto N., Saito I. Pulmonary activation of vitamin D(3) and preventive effect against interstitial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;65(3):245–251. <https://doi.org/10.3164/jcbn.19-48>.
- Bakaev V.V., Duntau A.P. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(2):263–266. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15139458>.
- Hunt C., Chakravorty N.K., Annan G., Habibzadeh N., Schorah C.J. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64(3):212–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7814237>.
- Fowler III A.A., Kim C., Lepler L., Malhotra R., Debessa O., Natarajan R. et al. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome. *World J Crit Care Med*. 2017;6(1):85–90. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v6.i1.85>.
- Bharara A., Grossman C., Grinnan D., Syed A., Fisher B., DeWilde C. et al. Intravenous Vitamin C Administered as Adjunctive Therapy for Recurrent Acute Respiratory Distress Syndrome. *Case Rep Crit Care*. 2016;2016:8560871. <https://doi.org/10.1155/2016/8560871>.
- Vissers M.C.M., Wilkie R.P. Ascorbate deficiency results in impaired neutrophil apoptosis and clearance and is associated with up-regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha. *J Leukoc Biol*. 2007;81(5):1236–1244. <https://doi.org/10.1189/jlb.0806541>.
- Maggini S., Pierre A., Calder P.C. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018;10(10). <https://doi.org/10.3390/nu10101531>.
- Meydani S.N., Barklund M.P., Liu S., Meydani M., Miller R.A., Cannon J.G. et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(3):557–563. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.3.557>.
- Mahalingam D., Radhakrishnan A.K., Amom Z., Ibrahim N., Nesaretnam K. Effects of supplementation with tocotrienol-rich fraction on immune response to tetanus toxoid immunization in normal healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(1):63–69. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.184>.
- Wu D., Han S.N., Meydani M., Meydani S.N. Effect of concomitant consumption of fish oil and vitamin E on T cell mediated function in the elderly: a randomized double-blind trial. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(4):300–306. <https://doi.org/10.1080/07315724.2006.10719539>.
- Graat J.M., Schouten E.G., Kok F.J. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(6):715–721. <https://doi.org/10.1001/jama.288.6.715>.
- Ruder E.H., Hartman T., Reindollar R.H., Goldman B.M. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. *Fertil Seril*. 2014;101(3):759–766. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.008>.
- Ishikawa Y., Tanaka H., Akutsu T., Koide K., Sakuma M., Okazaki M. et al. Prenatal vitamin A supplementation associated with adverse child behavior at 3 years in a prospective birth cohort in Japan. *Pediatr Int*. 2016;58:855–861. <https://doi.org/10.1111/ped.12925>.
- Lin H-Y., Fu Q., Kao Y-H., Tseng T-S., Reiss K., Cameron J.E. et al. Antioxidants Associated With Oncogenic Human Papillomavirus Infection in Women. *J Infect Dis*. 2021;224(9):1520–1528. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab148>.
- Barchitta M., Maugeri A., La Mastra C., Rosa M.C., La, Favara G., Lio R.M.S. et al. Dietary Antioxidant Intake and Human Papillomavirus Infection: Evidence from a Cross-Sectional Study in Italy. *Nutrients*. 2020;12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051384>.
- Долгушина Н.В., Артюмук Н.В., Белокриницкая Т. Е., Романов А.Ю., Волочаева М.В., Филиппов О.С. и др. *Нормальная беременность: клинические рекомендации*. М.; 2020. 80 с. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf>. Dolgushina N.V., Artymuk N.V., Belokrinitskaya T. E., Romanov A.Yu., Volochaeva M.V., Filippov O.S. *Normal pregnancy: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf>.
- Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(4):301–323. <https://doi.org/10.1159/000107673>.
- Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(2):85–94. <https://doi.org/10.1159/000090495>.
- Krezel A., Maret W. Zinc-buffering capacity of a eukaryotic cell at physiological pZn. *Biol Inorg Chem*. 2006;11(8):1049–1062. <https://doi.org/10.1007/s00775-006-0150-5>.
- Kümel G., Schrader S., Zentgraf H., Daus H., Brendel M. The mechanism of the antihertetic activity of zinc sulphate. *J Gen Virol*. 1990;71:2989–2997. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-71-12-2989>.
- Krenn B.M., Gaudernak E., Holzer B., Lanke K., Van Kuppeveld F.J.M., Seipelt J. Antiviral activity of the zinc ionophores pyritthione and hinokitiol against picornavirus infections. *J Virol*. 2009;83(1):58–64. <https://doi.org/10.1128/JVI.01543-08>.
- Arens M., Travis S. Zinc salts inactivate clinical isolates of herpes simplex virus in vitro. *J Clin Microbiol*. 2000;38(5):1758–1762. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.5.1758-1762.2000>.
- Gupta P., Rapp F. Effect of zinc ions on synthesis of herpes simplex virus type 2-induced polypeptides. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1976;152(3):455–458. <https://doi.org/10.3181/00379727-152-39417>.
- Godfrey H.R., Godfrey N.J., Godfrey J.C., Riley D. A randomized clinical trial on the treatment of oral herpes with topical zinc oxide/glycine. *Altern Ther Health Med*. 2001;7(3):49–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11347285>.
- Mahajan B.B., Dhawan M., Singh R. Herpes genitalis – Topical zinc sulfate: An alternative therapeutic and modality. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2013;34(1):32–34. <https://doi.org/10.4103/0253-7184.112867>.
- Afsharian M., Vaziri S., Janbakhsh A.R., Sayad B., Mansouri F., Nourbakhsh J. et al. The effect of zinc sulfate on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine in elderly. *Hepat Mon*. 2011;11(1):32–35. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22087114>.
- Habib M.A., Soofi S., Sheraz A., Bhatti Z.S., Okasayu H., Zaidi S.Z. et al. Zinc supplementation fails to increase the immunogenicity of oral poliovirus vaccine: a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2015;33(6):819–825. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.001>.
- Lazarus R.P., John J., Shanmugam E., Rajan A.K., Thiagarajan S., Giri S. et al. The effect of probiotics and zinc supplementation on the immune response to oral rotavirus vaccine: A randomized, factorial design, placebo-controlled study among Indian infants. *Vaccine*. 2018;36(2):273–279. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.116>.
- Stoffel N.U., Uyoga M.A., Mutuku F.M., Frost J.N., Mwasi E., Paganini D. et al. Iron Deficiency Anemia at Time of Vaccination Predicts Decreased Vaccine Response and Iron Supplementation at Time of Vaccination Increases Humoral Vaccine Response: A Birth Cohort Study and a Randomized Trial Follow-Up Study in Kenyan Infants. *Front Immunol*. 2020;11:1313. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01313>.
- Mandal A. Do malnutrition and nutritional supplementation have an effect on the wound healing process? *J Wound Care*. 2006;15(6):254–257. <https://doi.org/10.12968/jowc.2006.15.6.26923>.
- Tong B.C., Barbul A. Cellular and physiological effects of arginine. *Mini Rev Med Chem*. 2004;4(8):823–832. <https://doi.org/10.2174/1389557043403305>.
- Berger M.M., Binz P-A., Roux C., Charrière M., Scaletta C., Raffoul W. et al. Exudative glutamine losses contribute to high needs after burn injury. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(4):782–788. <https://doi.org/10.1002/jpen.2227>.

40. Everett J., Turner K., Cai Q., Gordon V., Whiteley M., Rumbaugh K. Arginine Is a Critical Substrate for the Pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* in Burn Wound Infections. *MBio*. 2017;8(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.02160-16>.
41. Weckman A.M., McDonald C.R., Baxter J.-A.B., Fawzi WW., Conroy A.L., Kain K.C. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Adv Nutr*. 2019;10(5):765–777. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz015>.
42. Wu G., Bazer F.W., Satterfield M.C., Li X., Wang X., Johnson G.A. et al. Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals. *Amino Acids*. 2013;45(2):241–256. <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1515-z>.
43. Böger R.H., Bode-Böger S.M. The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:79–99. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.79>.
44. Walker P.G.T., Floyd J., Ter Kuile F., Cairns M. Estimated impact on birth weight of scaling up intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy given sulphadoxine-pyrimethamine resistance in Africa: A mathematical model. *PLoS Med*. 2017;14(2):e1002243. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002243>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сыркашева А.Г.

Написание текста – Лисицына О.И., Сыркашева А.Г.

Обзор литературы – Лисицына О.И., Сыркашева А.Г.

Перевод на английский язык – Лисицына О.И.

Редактирование – Сыркашева А.Г.

Утверждение окончательного варианта статьи – Сыркашева А.Г., Лисицына О.И.

Contribution of the authors:

Concept of the article – Anastasiya G. Syrkasheva

Text development – Olga I. Lisitsyna, Anastasiya G. Syrkasheva

Literature review – Olga I. Lisitsyna, Anastasiya G. Syrkasheva

Translation into English – Olga I. Lisitsyna

Editing – Anastasia G. Syrkasheva

Approval of the final version of the article – Anastasiya G. Syrkasheva, Olga I. Lisitsyna

Информация об авторах:

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; a_syrkasheva@oparina4.ru
Лисицына Ольга Игоревна, аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени проф. Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; o_yazykova@inbox.ru

Information about the authors:

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

Olga I. Lisitsyna, Postgraduate Student of the Professor B.V. Leonov Department of Assisted Reproductive Technology in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; o_yazykova@inbox.ru

Влияние прегравидарной подготовки на течение и исходы беременности при рецидивирующем генитальном герпесе

О.И. Михайлова, <https://orcid.org/0000-0001-7569-8704>, omikhaylova@gmail.com

Н.Е. Кан, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Д.Д. Мирзабекова, <https://orcid.org/0000-0002-2391-3334>, Jamilya1705@yandex.ru

В.Л. Тютюнник[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiounnik@mail.ru

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

Резюме

Введение. Частота встречаемости неонатального герпеса заметно варьирует по данным исследователей различных стран.

Цель. Оптимизировать прегравидарную подготовку женщин с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом для снижения осложнений течения беременности и улучшения перинатальных исходов.

Материалы и методы. В исследование было включено 58 женщин с подтвержденным хроническим рецидивирующим генитальным герпесом, сформировано две группы. Основная включала 30 женщин, прошедших подготовку к беременности, с целью лечения хронической герпетической инфекции использовалось комплексное лечение противовирусным и иммуномодулирующим препаратами. Группа сравнения включала 28 женщин, прошедших подготовку к беременности общепринятыми методами, а также получавших лечение только противовирусным препаратом. Оценка эффективности лечения хронического генитального герпеса и пользы прегравидарной подготовки проводилась путем оценки клинических проявлений, определения иммунного статуса, анализа особенностей течения беременности, родов, перинатальных исходов.

Результаты. В результате исследования были получены данные, подтверждающие целесообразность применения комплексной противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении хронического рецидивирующего генитального герпеса в сочетании с прегравидарной подготовкой на этапе планирования беременности.

Выводы. Проведенная прегравидарная подготовка и специфическое лечение способствовало улучшению клинического статуса пациенток, увеличению межрецидивного периода на этапе планирования беременности и в течение гестационного периода, снижению тяжести продромальных симптомов, продолжительности и интенсивности рецидивов заболевания, а также более благоприятному течению беременности и улучшению перинатальных исходов.

Ключевые слова: генитальный герпес, иммуномодулирующая терапия, прегравидарная подготовка, вирус, герпетическая инфекция, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит

Для цитирования: Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л. Влияние прегравидарной подготовки на течение и исходы беременности при рецидивирующем генитальном герпесе. *Медицинский совет*. 2022;16(16):108–115.
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-108-115>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of pre-gravid preparation on the course and outcomes of the pregnancy in genital herpes

Olga I. Mikhailova, <https://orcid.org/0000-0001-7569-8704>, omikhaylova@gmail.com

Natalia E. Kan, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Dzhamilia D. Mirzabekova, <https://orcid.org/0000-0002-2391-3334>, Jamilya1705@yandex.ru

Victor L. Tyutyunnik[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiounnik@mail.ru

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

Abstract

Introduction. According to researchers from different countries, the incidence of neonatal herpes varies noticeably.

Objective. Optimization of pre-gravid preparation of women with chronic recurrent genital herpes to reduce pregnancy complications and improve perinatal outcomes.

Materials and methods. The study included 58 women with confirmed chronic recurrent genital herpes. Two groups were formed, the main group included 30 women receiving pre-gravid preparation, complex treatment with antiviral and immunomodulatory drugs, the comparison group was represented by 28 women receiving pre-gravid preparation and only antiviral drug. Evaluation of the effectiveness of the treatment of chronic genital herpes and the benefits of pre-gravid preparation were carried out by assessing clinical manifestations, determining the immune status, analyzing the characteristics of the course of pregnancy, childbirth, and perinatal outcomes.

Results. As a result of the study, the available data confirm the feasibility of using complex therapy in the treatment of chronic recurrent genital herpes in combination with pre-gravid preparation.

Conclusion. Pre-gravid preparation and specific treatment of women with chronic recurrent genital herpes improve the clinical status of patients, increase the interrecurrent period, reduce the severity of prodromal symptoms, the duration and intensity of relapses of the disease, and contribute more favorable course of pregnancy and improvement perinatal outcomes.

Keywords: genital herpes, immune modulator, pregravid preparation, virus, herpes infection, aminodihydrophthalazinedione sodium, Galavit

For citation: Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D., Tyutyunnik V.L. Influence of pre-gravid preparation on the course and outcomes of the pregnancy in genital herpes. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(16):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-108-115>.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних лет отмечается неугасающий интерес акушеров-гинекологов и неонатологов к проблеме вирусной инфекции вообще и герпетической в частности в связи с высокой ее распространенностью и несомненным медико-социальным влиянием на качество жизни [1, 2].

По данным литературы, частота встречаемости генитального герпеса в среднем составляет 20% [3]. Причиной большинства случаев генитального и, соответственно, неонатального герпеса является ВПГ-2 (70–80%). Однако в 20–30% случаев эта инфекция может быть вызвана ВПГ-1. Частота встречаемости неонатального герпеса заметно варьирует, по данным исследователей различных стран. В среднем частота неонатальной герпетической инфекции колеблется от 1 на 2 500 до 1 на 7 500 новорожденных [3, 4].

Большинство исследователей считает, что истинная ситуация в мире относительно встречаемости ГГ не контролируется из-за значительной частоты бессимптомных его носителей. Примерно у трети инфицированных ГГ приобретает рецидивирующий характер. И чаще рецидивы заболевания встречаются при инфицировании ВПГ-2 с поражением половых органов, что может быть связано с особенностями местного иммунитета [1, 4, 5].

ГГ является одной из основных причин осложненного течения беременности, внутриутробной и перинатальной инфекции в результате многогранных патологических изменений, происходящих в организме женщины при хронических воспалительных процессах репродуктивной системы. За последние 25 лет, с увеличением инфицированности населения ВПГ, возросла и частота неонатального герпеса, повысившаяся, по данным различных авторов, в 10–20 раз [3, 5, 6].

Следует отметить, что пути проникновения вируса к эмбриону и плоду могут быть различными. Первый путь – трансплацентарный, возникает при наличии вирусемии у беременной, когда вирус из межворсинчатого пространства плаценты проникает в сосудистую систему плода с дальнейшей диссеминацией в органах [7, 8].

Резко увеличивает потенциальную опасность трансплацентарной передачи ВПГ плоду первичное инфицирование женщины во время беременности. Шансы увеличиваются и при активации латентной герпетической инфекции, однако они значительно ниже, чем при первой

встрече организма с вирусом. Возможность трансплацентарной передачи инфекции значительно возрастает на фоне снижения иммунологической реактивности организма и при всех сопутствующих состояниях, увеличивающих проницаемость плаценты. Однако, по мнению ряда авторов, вирусы могут проникать в организм плода даже через неповрежденную плаценту [7–9].

Второй возможный путь инфицирования плода – восходящий, или трансцервикальный. Патологические изменения шейки матки, снижение защитных свойств цервикальной слизи, а также акушерские манипуляции повышают риск инфицирования, а также возможность проникновения вируса в околоплодные воды через плодные оболочки [10, 11].

Лидирующее место (85–90% случаев) отводится контактному механизму заражения плода, возникающему при прохождении ребенка через инфицированные родовые пути матери. При этом передача инфекции возможна как при наличии очагов повреждения в области шейки матки и вульвы, так и при бессимптомном выделении вируса [7, 9, 10].

Ряд авторов считают, что беременность, как правило, не влияет на частоту и тяжесть герпетической инфекции. В то же время имеется и противоположное мнение, указывающее на изменение клиники генитального герпеса на фоне физиологического иммунодефицита, имеющего место при беременности [10, 11].

Наиболее частой формой герпетической инфекции у беременных является хроническая рецидивирующая. Обычно в гестационный период ВПГ-инфекция бывает локализованной, но возможен и диссеминированный вариант, как правило, возникающей на фоне первичного эпизода заболевания [6, 12].

В I триместре гестации риск инфицирования плода ВПГ резко возрастает при наличии первичного эпизода инфекции или стадии обострения хронической рецидивирующей формы заболевания, что может явиться причиной возникновения пороков развития плода, неразвивающейся беременности, спонтанных абортов [8, 10].

При инфицировании будущей матери после 20 нед. беременности возрастает частота поздних самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода. В этот период у плода могут развиться воспалительные заболевания головного мозга, глаз, легких, анемия, гепатосplenомегалия [11].

Достоверно чаще у беременных с ВПГ-инфекцией встречается ранний токсикоз, хроническая плацентарная недостаточность с развитием гипоксии и/или ЗРП. В последние сроки беременности ВПГ может явиться причиной хориоамнионита, мало- или многоводия, преждевременного или раннего излития околоплодных вод (с высоким риском восходящего инфицирования плода), нарушения сократительной активности матки с развитием первичной и/или вторичной слабости родовой деятельности, аномалии прикрепления и отделения плаценты с кровотечением в послеродовом и раннем послеродовом периодах [10, 11].

Существует несколько подходов к диагностике герпетической инфекции. Алгоритмы обследования основаны на клинических симптомах и лабораторных тестах. Наиболее распространенным в клинической практике является метод быстрой диагностики герпетической инфекции – полимеразная цепная реакция (ПЦР) [1, 2, 4].

Известно, что терапия герпетической инфекции должна включать этиотропную терапию и быть своевременной и комплексной. Внедрение в практику противовирусной терапии привело к значительному снижению как летальности, так и инвалидности, однако до настоящего времени проблема герпетической инфекции во время беременности и ее влияние на организм ребенка являются одной из наиболее острых проблем в перинатологии и педиатрии¹ [12, 13].

Осложненное течение гестационного периода у женщин с ГГ, тяжесть неонатального герпеса и неблагоприятный прогноз для новорожденного делают весьма актуальной разработку рациональных подходов к диагностике, профилактике и лечению этого заболевания. В профилактике неонатального герпеса большое значение приобретает правильная тактика ведения беременности и родов, однако важным аспектом в решении проблемы рождения здорового поколения является правильная прегравидарная подготовка пациенток с герпетической инфекцией [12, 14].

По-прежнему часто возникают определенные сложности при ведении беременности и родов у женщин с ГГ. Несмотря на огромное количество работ, посвященных проблеме герпетической инфекции в акушерстве и гинекологии, профилактике внутриутробного инфицирования плода и неонатальной заболеваемости, недостаточно изученными остаются вопросы подготовки данного контингента пациенток к беременности.

Цель исследования – оптимизировать прегравидарную подготовку женщин с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом для снижения осложнений течения беременности и улучшения перинатальных исходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 58 женщин, взятые под наблюдение до наступления беременности при обращении в научно-консультативное отделение. У всех пациенток была подтверждена генитальная герпетическая инфек-

ция методом ПЦР, в 100% случаев был выявлен ВПГ-2 типа. Критериями отбора являлись: наличие анамнеза, клинической картины генитального герпеса в периоде проромы или обострения, при этом не более 48 ч от момента появления высыпаний. Все женщины предъявляли жалобы на эрозивные, пузырьковые высыпания в области гениталий с зудом и жжением. У всех женщин, включенных в исследование, отмечалось хроническое течение ГГ с частотой рецидивов более 6 раз в год. Данной группе пациенток был проведен полный комплекс клинико-лабораторного обследования, лечение обострения хронического рецидивирующего ГГ с последующей прегравидарной подготовкой и планированием беременности.

Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, с подтвержденным ВПГ-2 произвольной выборкой были поделены на 2 группы:

Группа 1 (основная группа) включала 30 женщин, прошедших подготовку к беременности. С целью лечения хронической герпетической инфекции использовалось комплексное лечение противовирусным и иммуномодулирующим препаратами.

Группа 2 (группа сравнения) включала 28 женщин, прошедших подготовку к беременности общепринятыми методами, а также получавших лечение только противовирусным препаратом.

Этиотропная терапия герпетической инфекции включает виростатики, представляющие собой ацикллические нуклеозиды, механизм действия которых связан с блокированием репликации вируса герпеса путем нарушения синтеза вирусной ДНК. В данном исследовании противовирусная терапия проводилась Валацикловиром 500 мг х 2 раза в день в течение 5 дней.

Важным условием правильной подготовки к беременности является нормализация иммунного и интерферонового статуса больной. Поэтому на фоне блокады репликации вируса перспективным направлением профилактики и лечения герпетической инфекции является стимуляция неспецифической резистентности организма в зависимости от показателей иммунного и интерферонового статуса больных.

Наибольшее распространение имеют иммуномодуляторы, воздействующие на клеточное звено иммунитета. К ним относится лекарственный препарат аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит) – иммуномодулятор с противовоспалительным действием. Мишенью действия данного препарата является моноцитарно-макрофагальное звено врожденного иммунитета. Галавит стимулирует выработку эндогенных интерферонов, нормализует антителообразование и функциональную активность антител, обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, снижая тяжесть, выраженность и длительность эндогенной интоксикации и воспалительного процесса, что способствует быстрому выздоровлению и улучшению качества жизни.

Данный препарат обратимо ингибитирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов, оказывает модулирующее действие на клеточный иммунитет, способствует нормализации относительного и абсолютного количества лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов (Т-хеллеров/

¹ Сергеева Н.С. Особенности терапии рецидивирующего генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... к-та мед. наук. Москва; 2018. (In Russ.)

Т-супрессоров, NK-клеток), повышает фагоцитоз и обратимо (на 6–8 ч) подавляет провоспалительную активность гиперактивированных моноцитов и макрофагов, а также выраженность интоксикации, что способствует восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагgressии. Галавит стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов (при ее исходной недостаточности), усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии [15, 16]. Терапия Галавитом проводилась по 1 суппозиторию в течение 5 дней. Далее по 1 суппозиторию через день №15.

Обследование всех пациенток проводилось до лечения и через 7 дней после окончания лечения. Объективное обследование включало в себя наружный осмотр места поражения. Оценивалось состояние кожных покровов и слизистых, а также жалобы пациенток.

Продолжительность прегравидарной подготовки колебалась от 3 до 12 мес. и составила в среднем $7,1 \pm 1,1$ мес.

Так как наличие очагов хронической инфекции сопровождается нарушением процессов энергетики и метаболизма на клеточном, тканевом и органном уровнях, прегравидарная подготовка должна обязательно включать метаболическую терапию. С этой целью назначался комплекс препаратов, стимулирующих биоэнергетические процессы в клетках и тканях, схема которой до наступления беременности приведена ниже:

С 8–9-го дня по 13–14-й день менструального цикла назначался 1-й комплекс:

1. Кокарбоксилаза по 0,1 г 1 раз внутримышечно или бенфотиамин (витамин В₁) по 0,01 г 3 раза в сутки.
2. Рибофлавин мононуклеотид (витамин В₂) по 1–2 (0,005–0,01 г) таблетке 3 раза в сутки или 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки.
3. Пантотенат кальция по 1 таблетке 3 раза в сутки или 20%-ный раствор 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки.
4. Липоевая кислота по 1 (0,025 г) таблетке 3 раза в сутки или 0,5%-ный раствор 4 мл внутримышечно 1 раз в сутки.
5. Витамин Е (α-токоферола ацетат) по 1–2 (0,05–0,1 г) капсуле 3 раза в сутки или 1 мл внутримышечно.

2-й комплекс с 15-го дня по 22-й день менструального цикла:

1. Рибоксин по 0,2 г 3 раза в сутки.
2. Пиридоксин (витамин В₆) по 1 (0,02 г) таблетке 3 раза в сутки.
3. Фолиевая кислота по 1 (0,001 г) таблетке 3 раза в сутки.
4. Оротат калия по 1 (0,5 г) таблетке 3 раза в сутки.
5. Витамин Е (α-токоферола ацетат) по 1–2 (0,05–0,1 г) капсуле 3 раза в сутки или 1 мл внутримышечно.

Метаболическую терапию назначают в течение 3 мес. подряд до наступления беременности.

Оценка эффективности лечения проводилась путем определения иммунного статуса до лечения и через 7 дней после окончания терапии (субпопуляции лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ в периферической крови, ИФН-статус с определением уровня ИФН-α, ИФН-γ).

Диагностику вирусов проводили методом ПЦР – выявление ДНК-инфекционного агента путем праймер-специфической амплификации ДНК в образцах термоустойчивым полимеразным ферментом. Материалом для исследования служили соскобы эпителия вульвы, влагалища, цервикального канала.

Фенотипическую характеристику лимфоцитов в периферической крови изучали путем определения методом проточной цитофлюориметрии на приборе Bio Rad (США) с использованием моноклональных антител Becton Dickinson основных популяций лимфоцитов с помощью моноклональных антител к дифференцировочным антигенам, соответственно, CD3+, CD4+, CD8+.

Следующим этапом исследования явился анализ особенностей течения беременности, родов, послеродового периода с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией в обеих группах в зависимости от схем их ведения на докестационном этапе.

Одним из критериев эффективности, проведенных в рамках настоящего исследования профилактических и лечебных мероприятий, являлась характеристика перинатальных исходов, а именно оценка состояния новорожденных. Течение раннего неонатального периода было оценено у 58 новорожденных. Совместно с неонатологом дети осматривались сразу после рождения, определялось их состояние по шкале Апгар, масса, рост, окружность головки и грудной клетки. При оценке показателей физического развития новорожденных пользовались популяционными региональными нормативами. Кроме того, оценивалась частота осложнений в раннем неонатальном периоде.

Все полученные результаты наблюдения и обследования заносились в специально разработанную тематическую карту. Статистическая обработка данных, построение графиков, анализ результатов выполнен на персональном компьютере при помощи программ Microsoft Office XP, расширенный выпуск (Premium Edition), русская версия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке эффективности терапии в основной группе пациентки отмечали улучшение течения на 2–3-й день от начала лечения, исчезли везикулы и образовались корочки. В группе сравнения данный процесс занял 4–5 дней. Свежие высыпания не наблюдались ни у одной из наблюдавшихся пациенток. При этом возбудитель ВПГ-2 в мазках методом ПЦР не выявлялся у 28 (93,0%) женщин основной группы, и у 24 (86,0%) – 2-й группы.

При обследовании пациенток обеих групп были выявлены признаки иммунодефицита, сформировавшегося из-за персистенции вируса герпеса в организме. В иммунном статусе наиболее значимые изменения отмечены в показателях, играющих важную роль в противовирусной защите: содержании CD4+-лимфоцитов, уровня выработки ИФН-α и γ.

Как видно из табл. 1, уровень CD4+ значительно увеличился на фоне комплексной терапии в основной группе (пациентки, принимающие Галавит). Менее выраженные изменения отмечались в группе сравнения.

Многообразие описанных к настоящему времени эффектов интерферонов (иммуномодулирующий, противовирусный, антимикробный и т. д.) указывает на широкие контрольно-регуляторные функции этой системы, направленные в целом на сохранение гомеостаза. По значимости система интерферонов приближается к системе иммунитета, а по универсальности даже пре-восходит ее. Именно эта универсальность интерферонов, делающая их важнейшими факторами неспецифической резистентности, послужила основанием для предложения интегрального понятия «интерфероновый статус».

Наиболее доступными показателями интерферонового статуса является количественное определение интерферона в сыворотке крови.

Как видно из представленных данных, у обследуемых беременных с герпетической инфекцией выявлены нарушения интерферонового статуса, проявляющиеся в повышении уровня сывороточного интерферона и снижении продукции ИФН- α клетками крови.

Проведенное лечение в обеих группах способствовало нормализации показателей интерферонного статуса наблюдаемых пациенток. Повышение выработки ИФН- α способствует подавлению репликации вируса, увеличивая экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса, вследствие чего повышается чувствительность вирус-инфицированных клеток к цитотоксическому действию Т-лимфоцитов.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, проведенная терапия способствовала достоверному увеличению межрецидивного периода и снижению продолжительности рецидивов у пациенток обеих групп. Все женщины отмечали уменьшение тяжести симптомов ГГ и улучшение самочувствия в период обострения. При субъективной оценке своего состояния и клинического течения заболевания имела место положительная динамика в самочувствии и тяжести течения герпетической инфекции более чем у 90% больных.

Длительность рецидивов составила в среднем 3–5 дней, более продолжительные рецидивы достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались в группе 2 (17,9% случаев), чем в группе 1 (6,7% пациенток), что является несомненным доказательством позитивной роли комплексного лечения рецидивирующего ГГ с применением иммуномодулятора Галавит на этапе прегравидарной подготовки.

Следующим этапом исследования явился анализ особенностей течения беременности, родов, послеродового периода у женщин двух групп с учетом прегравидарной подготовки и проведенного лечения хронического рецидивирующего ГГ. Пациентки всех групп имели различные осложнения во время настоящей беременности, данные о которых представлены в табл. 3.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, подавляющее число осложнений было выше у пациенток 2-й группы, получавших на этапе прегравидарной подготовки лечение рецидива ГГ только противовирусным препаратом.

Для определения эффективности лечения хронического рецидивирующего ГГ на прегравидарном этапе у обследуемых женщин обеих групп был проведен анализ

● **Таблица 1.** Показатели иммунного и интерферонового статуса обследуемых пациенток

● **Table 1.** Measures of immune and interferon status of the examined patients

Показатель	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 28)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD4+, %	32,5 + 0,9	48,6 + 0,9*	35,2 + 1,1	40,6 + 0,9*
Сывороточный интерферон, Ед/мл	15,4 + 1,5	4,6 + 0,5	14,1 + 0,8	7,4 + 1,5
ИФН- α , Ед/мл	23,8 + 2,8*	75,4 + 5,5	26,9 + 3,4	65,4 + 4,5*

*Достоверные различия между показателями до и после лечения ($p < 0,05$).

● **Таблица 2.** Показатели клинического течения герпетической инфекции у обследованных пациенток до наступления беременности

● **Table 2.** Indicators characterizing the clinical course of herpes infection in the examined patients before the onset of pregnancy

Показатель	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 28)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Межрецидивный период, (дни)	26,3 + 4,2	78,1 + 7,5*	27,4 + 5,2	65,2 + 4,5*
Продолжительность рецидива, (дни)	7,1 + 1,2	3,8 + 1,5	7,8 + 2,1	4,5 + 1,2

*Достоверные различия между показателями до и после лечения ($p < 0,05$).

● **Таблица 3.** Особенности течения беременности у наблюдаваемых женщин

● **Table 3.** Features of the course of pregnancy in the observed women

Осложнения беременности	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 28)	
	Кол.	%	Кол.	%
Ранний токсикоз	9	30*	10	35,7*
Угроза прерывания беременности в I и II триместрах	8	26,6	9	32,4*
Угроза преждевременных родов	10	33,3*	10	35,7*
Плацентарная недостаточность	4	13,3	5	17,8*
Анемия	8	26,6	9	32,1

*Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

частоты и длительности рецидивов хронического ГГ во время беременности. Частота рецидивов герпетической инфекции во время беременности представлена в табл. 4.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, у основной массы пациенток группы 1 обострение инфекции имело место 1 или 2 раза за беременность, в то время

● **Таблица 4.** Частота рецидивов герпетической инфекции во время наблюданной беременности

● **Table 4.** Recurrence rates of herpes infection during followed pregnancy

Частота рецидивов	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 28)	
	Кол.	%	Кол.	%
1 раз	19	63,3*	6	21,4*
2 раза	8	26,6	15	53,6*
3 раза	2	6,6	5	17,9*
4 раза	1	3,3	2	7,1

*Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

как в группе 2 практически у каждой 2-й женщины активный инфекционный процесс наблюдался более 2 раз, а примерно у каждой 5-й – 3 раза.

Всего у наблюдавшихся пациенток произошло 58 родов, наиболее благоприятная ситуация в исходах беременности для плода отмечалась у беременных с прегравидарной подготовкой (группа 1) и комплексным лечением герпетической инфекции, т. к. частота преждевременных родов у пациенток этой группы составила 13,3% (4 родов), что в 2 раза меньше, чем в группе 2 (8 родов – 28,5%), $p < 0,05$. У пациенток всех групп имели место осложнения родового акта. Наиболее часто встречающимся осложнением родового акта во всех группах явилось несвоевременное излитие околоплодных вод (21,3%, 26,9% по группам соответственно). Общая продолжительность своевременных родов составила 9 ч 45 мин + 1 ч 34 мин, преждевременных родов – 8 ч 12 мин + 0 ч 37 мин. Средний объем кровопотери в родах составил 225,4 + 26,5 мл.

Обвитие пуповиной вокруг шеи, туловища, ноги отмечалось с одинаковой частотой во всех группах. Во всех случаях при осложнениях в III периоде родов (дефект или частичное плотное прикрепление плаценты, гипотоническое кровотечение) производилось ручное обследование стенок послеродовой матки.

● **Таблица 5.** Клиническая характеристика новорожденных исследуемых групп

● **Table 5.** Clinical characteristics of the newborns delivered in the study groups

Патологические состояния	Группа 1 (n = 30)		Группа 2 (n = 28)	
	Кол.	%	Кол.	%
Гипотрофия	2	6,6*	4	14,3*
Малые формы инфекции (конъюнктивит, везикулопустулез и т. д.)	4	13,3*	5	17,9*
Пневмония	2	6,6*	4	14,3*
Сочетанные формы инфекции	1	3,3*	2	7,1*
Гепатомегалия	2	6,6*	3	10,7*
Транзиторные внутричерепные изменения (субэндимимальные кисты, кисты сосудистых сплетений боковых желудочков и т. д.)	2	6,6*	4	14,3*
Транзиторные неврологические изменения (синдром угнетения, гипервозбудимости, мышечной дистонии)	4	13,3*	7	25*

*Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Частота кесаревых сечений составила, соответственно, по группам 32,6%, 40,5% ($p > 0,05$) и была более высокой в группе 2. В большинстве (47%) случаев показания к абдоминальному родоразрешению были сочетанными как со стороны матери, так и плода, в 35% они были только со стороны плода, и в 18% – со стороны матери.

Исход родов для плода, течение периода новорожденности проанализированы у 58 (30 и 28 по группам соответственно) детей.

Гестационный возраст к моменту рождения колебался от 32 до 40 нед. беременности. Масса доношенных новорожденных колебалась от 2 920 до 3 895 г и составила в среднем 3 407 + 104 г, недоношенных – от 1 150 до 2 410 г, в среднем – 1 780 + 81 г. Наибольший процент недоношенных детей встречался в группе 2 и составил 31,0% (в группе 1 – 13,3%, в группе 2 – 28,5%), что объясняется наиболее высокой частотой преждевременных родов в данной группе.

Клиническая характеристика новорожденных с наблюдавшимися у них в неонатальном периоде патологическими изменениями представлена в табл. 5.

Как видно из табл. 5, гипотрофия новорожденных отмечалась достоверно чаще в группе 2 (14,3% случаев), чем в группе 1 (6,6% соответственно).

Внутриутробное инфицирование плода и реализация инфекции в первые трое суток жизни достоверно чаще отмечены у детей, рожденных матерями группы 2. Это объясняется тем, что у женщин данной группы беременность протекала в более неблагоприятных условиях для плода, с частыми и длительными рецидивами герпетической инфекции, что создавало реальные условия для внутриутробного инфицирования и реализации инфекции у новорожденного.

В результате исследования были получены данные, подтверждающие целесообразность применения комплексной терапии в лечении хронического рецидивирующего ГГ в сочетании с прегравидарной подготовкой на этапе планирования. Необходимо отметить, что наиболее эффективной оказалась схема терапии, включающая

противовирусное лечение и применение препарата Галавит. В основной группе у пациентов с хроническим рецидивирующими ГГ отмечалось наиболее значительное, чем в остальных группах, восстановление содержания и функциональной активности клеток, участвующих в подавлении репликации вируса, что отражается в увеличении длительности периода ремиссии. По данным общеклинических и лабораторных методов исследования, побочных эффектов и осложнений при проведении комплексной (противовирусной и иммуномодулирующей) терапии не выявлено.

ВЫВОДЫ

Проведенная прегравидарная подготовка женщин с хроническим рецидивирующими ГГ способствовала улучшению клинического статуса пациенток с увеличением межрецидивного периода на этапе планирования беременности и в течение гестационного периода, сни-

жению тяжести проромальных симптомов, а также продолжительности и интенсивности рецидивов заболевания. Отмечалась положительная динамика показателей иммунного и интерферонового статусов с увеличением количества субпопуляций лимфоцитов, а также снижением уровня сывороточного интерферона и повышением ИФН- α и ИФН- γ . Таким образом, совместное применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов при лечении пациентов с хроническим рецидивирующими ГГ на этапе прегравидарной подготовки способствует более раннему выздоровлению, сокращает частоту и длительность рецидивов, улучшает работу иммунной системы и повышает эффективность терапии, что также отражается на более благоприятном течении беременности, сроках, методе родоразрешения и позитивных перинатальных исходах.

Поступила / Received 28.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2022
Принята в печать / Accepted 27.06.2022



Список литературы / References

- Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 220. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):e193-e202. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003840>.
- Алимболова Л.М., Баринский И.Ф., Шестакова И.В., Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. *Простой герпес (ПГ) у взрослых: клинические рекомендации*. М.: 2016. 44 с. Режим доступа: http://neovir.info/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9A%D0%A0492_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B9-%D0%B3%D0%B5%D1%80%D0%BF%D0%B5%D1%81-2016.pdf.
- Alimbarova L.M., Barinsky I.F., Shestakova I.V., Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. *Herpes simplex (HS) in adults: Clinical guidelines*. Moscow; 2016. 44 p. (In Russ.) Available at: http://neovir.info/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9A%D0%A0492_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D0%B9-%D0%B3%D0%B5%D1%80%D0%BF%D0%B5%D1%81-2016.pdf.
- Белова А.В., Асматурова О.Р., Науменко Н.С., Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017;(3):124–130. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-124-130>. Belova A.V., Asmaturova O.R., Naumenko N.S., Nikonov A.P. Genital herpes and pregnancy. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2017;(3):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-124-130>.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б. (ред.). *Гинекология: национальное руководство*. 2017. 1007 с. Saveljeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B. (eds.). *Gynecology: National leadership*. Moscow; 2017. 1007 p. (In Russ.)
- Сухих Г.Т., Серов В.Н., Прилепская В.Н., Баранов И.И. (ред.). *Гинекология. Фармакотерапия без ошибок*. М.: 2020. 544 с. Sukhikh G.T., Serov V.N., Prilepskaya V.N., Baranov I.I. (eds.). *Gynecology. Pharmacotherapy without mistakes*. Moscow; 2020. 544 p. (In Russ.)
- Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р., Шахзадов В.В., Корсунская И.М. Особенности генитального герпеса у женщин. *Гинекология*. 2018;(4):55–59. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.55-59. Dvoryankova E.V., Sakania L.R., Babaev O.R., Shahzadov V.V., Korsunskaya I.M. Features of genital herpes in women. *Gynecology*. 2018;(4):55–59. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.55-59.
- Богатырева Л.Н., Албакова М.Х., Албакова Х.А. Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (*herpes simplex*): этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2019;(1):46–49. Режим доступа: <http://medsociofil.ru/upload/iblock/b9b/%E2%84%961%202019%20%D0%A4%D0%90%D0%9F%D0%97.pdf>. Bogatyreva L.N., Albakova M.Kh., Albakova Kh.A. Congenital infection caused by the herpes simplex virus (*Herpes simplex*): etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment, prevention. *Medicine*.
- Sociology. Philosophy. Applied research*. 2019;(1):46–49. (In Russ.) Available at: <http://medsociofil.ru/upload/iblock/b9b/%E2%84%961%202019%20%D0%A4%D0%90%D0%9F%D0%97.pdf>.
- Иванова Р.А., Васильев В.В., Рогозина Н.В., Гринева А.А., Ушакова Г.М. Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению. *Детские инфекции*. 2021;(4):47–52. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-47-52>. Ivanova R.A., Vasilyev V.V., Rogozina N.V., Grineva A.A., Ushakova G.M. Congenital herpes simplex: modern approach to prevention, diagnosis, and treatment. *Children Infections*. 2021;(4):47–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-47-52>.
- Hammad W.A.B., Konje J.C. Herpes simplex virus infection in pregnancy – An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;259:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.055>.
- Samies N.L., James S.H., Kimberlin D.W. Neonatal Herpes Simplex Virus Disease: Updates and Continued Challenges. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):263–274. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.003>.
- Pinninti S.G., Kimberlin D.W. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):168–175. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.004>.
- Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am*. 2020;55(3):337–345. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.05.004>.
- Sun B., Wang Q., Pan D. Mechanisms of herpes simplex virus latency and reactivation. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;48(1):89–101. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2019.02.14>.
- Parra-Sánchez M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(4):260–264. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.020>.
- Чернousов Ф.А., Винницкий Л.И. Профилактика послеоперационных осложнений с применением иммуномодулятора галавита: метаанализ исследований. *Consilium Medicum. Хирургия (Прил)*. 2012;(2):25–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21260329>. Chernousov F.A., Vinnitskiy L.I. Prevention of postoperative complications using the immunomodulator galavit: a meta-analysis of studies. *Consilium Medicum. Surgery (Suppl)*. 2012;(2):25–31. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21260329>.
- Рахматуллина М.Р. Герпесвирусная инфекция: современные подходы к диагностике и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;(11):216–220. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.216-220>. Rakhmatulina M.R. Herpesvirus infection: modern approaches to diagnosis and therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(11):216–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.216-220>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Тютюнник В.Л., Кан Н.Е.

Написание текста – Михайлова О.И., Кан Н.Е.

Сбор и анализ материала – Михайлова О.И., Мирзабекова Д.Д.

Статистическая обработка – Мирзабекова Д.Д.

Обзор литературы – Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.

Перевод на английский язык – Мирзабекова Д.Д.

Редактирование – Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.

Contribution of authors:

Concept of the article – Victor L. Tyutyunnik, Natalia E. Kan

Text development – Olga I. Mikhailova, Natalia E. Kan

Material collection and analysis – Olga I. Mikhailova, Dzhamilia D. Mirzabekova

Statistical processing – Dzhamilia D. Mirzabekova

Literature review – Natalia E. Kan, Victor L. Tyutyunnik

Translation into English – Dzhamilia D. Mirzabekova

Editing – Natalia E. Kan, Victor L. Tyutyunnik

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

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

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval

Информация об авторах:

Михайлова Ольга Игоревна, к.м.н., научный сотрудник Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; omikhaylova@gmail.com

Кан Наталья Енкиновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; Authors ID: 624900; SPIN-код: 5378-8437; kan-med@mail.ru

Мирзабекова Джамиля Джарулаевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Jamilya1705@yandex.ru

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015; Authors ID: 213217; SPIN-код: 1963-1359; tioutiounnik@mail.ru

Information about the authors:

Olga I. Mikhailova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; omikhaylova@gmail.com

Natalia E. Kan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Science, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 57008835600; Researcher ID: B-2370-2015; kan-med@mail.ru

Dzhamilia D. Mirzabekova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Jamilya1705@yandex.ru

Victor L. Tyutyunnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of Research and Development Service, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 56190621500; Researcher ID: B-2364-2015; tioutiounnik@mail.ru

Современная терапия вазомоторных симптомов климактерического синдрома

А.З. Хашукоева¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-9654-9668>, azk05@mail.ru

Т.Е. Дмитрашко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0523-846X>, lesnoy_elf@list.ru

Л.А. Носова¹, karelina_lilia@mail.ru

Э.А. Маркова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>, markova.eleonora@mail.ru

А.В. Оверко¹, <https://orcid.org/0000-0002-4629-9074>, arabakor@gmail.com

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

² Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Резюме

В результате закономерного угасания работы репродуктивной системы пациентки перименопаузального и постменопаузального периодов находятся в состоянии гипоэстрогенезии. На этом фоне начинают манифестируать симптомы эстроген-ного дефицита, которые объединены в понятие «климактерический синдром». Климактерический синдром представляет собой комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне не только снижения синтеза эстрогенов, но и общего старения организма. Клинические проявления климактерического синдрома имеют определенную очередность возникновения. При снижении гормональной функции яичников на первый план выходят вазомоторные нарушения. Они являются всеми формами нарушений вегетативной регуляции, такие как приливы, лабильность артериального давления и пульса, расстройства дыхания, повышенная потливость, ознобы и мн. др. В настоящей статье наибольший акцент сделан на проблеме вазомоторных нарушений, в частности приливов, у женщин перименопаузального и постменопаузального периодов. Уделено внимание медико-социальной составляющей обсуждаемой проблемы. Учитывая то обстоятельство, что на сегодняшний день в развитых странах существенно увеличивается продолжительность жизни людей, в т. ч. и женщин, большое количество представительниц женского пола сталкивается с проблемой климактерического синдрома. Клинические проявления климактерия не только оказывают крайне негативное влияние на качество жизни женщин, но и создают предпосылки для возникновения более тяжелых соматических нарушений. Также в статье подробно рассмотрены частота встречаемости приливов, патогенетические механизмы их возникновения. Особо детально обсужден «золотой стандарт» лечения пациенток, страдающих вазомоторными нарушениями. На сегодняшний день наиболее эффективным терапевтическим подходом признана менопаузальная гормональная терапия, которая при условии персонализированного подхода к пациенткам и отсутствия противопоказаний к назначению демонстрирует высокие протективные возможности.

Ключевые слова: вазомоторные симптомы, приливы жара, менопаузальная гормональная терапия, вазомоторные пароксизмы, перименопаузальный период, переходный период, постменопаузальный период

Для цитирования: Хашукоева А.З., Дмитрашко Т.Е., Носова Л.А., Маркова Э.А., Оверко А.В. Современная терапия вазомоторных симптомов климактерического синдрома. *Медицинский совет*. 2022;16(16):116–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-116-122>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern therapy for vasomotor symptoms of climacteric syndrome

Asiyat Z. Khashukoeva¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-9654-9668>, azk05@mail.ru

Tatyana Y. Dmitrashko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0523-846X>, lesnoy_elf@list.ru

Liliya A. Nosova¹, karelina_lilia@mail.ru

Eleonora A. Markova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>, markova.eleonora@mail.ru

Aleksey V. Overko¹, <https://orcid.org/0000-0002-4629-9074>, arabakor@gmail.com

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

² Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia

Abstract

As a result of the age-related decline in reproductive function, during the perimenopausal and postmenopausal periods female patients experience an estrogen deficiency state. Due to this state, symptoms of estrogen deficiency, which are combined into the concept of "climacteric syndrome", begin to manifest. Climacteric syndrome is a complex of vegetative-vascular, mental, and metabolic-endocrine disorders that develop in women not only due to decrease in estrogen synthesis, but also the gen-

eral ageing of the body. Clinical manifestations of the climacteric syndrome have a certain priority of development. With a decrease of the hormonal function of the ovaries, vasomotor disorders step forward. They represent all forms of autonomic regulation disorders, such as hot flashes, arterial pressure and pulse liability, respiratory disorders, hyperhydrosis, chills, and many others. In this article, the greatest emphasis is placed on the issue of vasomotor disorders, in particular hot flashes, in women of the perimenopausal and postmenopausal periods. Attention is paid to the medical and social component of the issue discussed. Given the fact that today the life expectancy of people, including women, is significantly increasing in the developed countries, a large number of females are faced with the issue of menopausal syndrome. The clinical manifestations of menopause not only have an extremely negative impact on the women's quality of life, but also lay the groundwork for the development of more severe somatic disorders. The article also considers in detail the frequency of hot flashes, and the pathogenetic mechanisms of their development. The "gold standard" for the treatment of patients suffering from vasomotor disorders is particularly detailed. Today, the menopausal hormone therapy is recognized as the most effective therapeutic approach, which, subject to a personalized approach to patients and the absence of contraindications to its prescription, demonstrates high protective capabilities.

Keywords: vasomotor symptoms, hot flashes, menopausal hormone therapy, vasomotor paroxysms, perimenopausal period, transition period, postmenopausal period

For citation: Khashukoeva A.Z., Dmitrashko T.Y., Nosova L.A., Markova E.A., Overko A.V. Modern therapy for vasomotor symptoms of climacteric syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-116-122>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия большое внимание специалистов различных медицинских направлений устремлено в сторону решения проблемы подбора адекватной терапии для лечения пациентов, которая должна отвечать огромному количеству требований, предъявляемых в условиях современных реалий.

Сегодняшние тенденции демонстрируют, что продолжительность жизни людей значительно увеличилась [1]. Ввиду того, что в настоящее время люди живут дольше, количество болезней, с которыми они сталкиваются за весь свой жизненный цикл, также возрастает. Стоит не забывать и о том, что в молодом возрасте прирост заболеваемости относительно невысок, чего нельзя сказать о пациентах более старшего возраста, когда на них практически одновременно обрушивается шквал проблем со здоровьем. Особенно ярко подобная ситуация представлена у женщин перименопаузального и постменопаузального периодов. Именно эта группа пациенток является наиболее уязвимой. В условиях снижения работы репродуктивной системы женщин начинают беспокоить многочисленные симптомы эстрогенного дефицита, происходит обострение ранее зарегистрированных заболеваний. Кроме того, в период менопаузального перехода и постменопаузы возникает преморбидный фон, на котором появляются новые соматические нарушения.

Поэтому принципиально важной позицией является формирование приверженности пациенток к лечению состояний, возникших вследствие эстрогенной недостаточности. При этом назначаемая терапия должна быть направлена не только на устранение настоящих проблем со здоровьем, но и на профилактику/снижение риска возникновения потенциальных заболеваний. Достичь поставленной цели возможно максимально детальным и персонализированным подходом к пациенткам, приме-

нением лекарственных препаратов с высокими терапевтическими возможностями, большой широтой фармакологического действия, достоверно высокими критериями безопасности, а также с удобным графиком и способом приема лекарственных препаратов.

ПРОБЛЕМАТИКА

В настоящее время продолжительность жизни населения увеличилась до того уровня, что абсолютно уверенно можно говорить о том, что женщины в состоянии гипоэстрогении проводят треть своей жизни. Согласно данным Росстата, ожидаемая продолжительность жизни в Российской Федерации на 2020 г. у женщин, достигших возраста 55 лет, составляет 24,99 года¹, тогда как средний возраст наступления менопаузы в нашей стране – 49–51 год. Колебания показателя зависят от географического региона проживания женщин [2].

Первые симптомы гипоэстрогении могут начинать беспокоить женщин уже в позднюю стадию переходного периода. Согласно разработанной системе критериев STRAW+10, с помощью которой практикующие врачи выделяют различные этапы функционирования репродуктивной системы женщин, поздняя стадия переходного периода начинается за 1–3 года до наступления менопаузы. Для этого периода наиболее характерными изменениями менструального цикла являются увеличение продолжительности аменореи до 60 и более дней. В это самое время возможно появление первых признаков климактерического синдрома – вазомоторных симптомов, которые могут беспокоить пациенток достаточно продолжительное время. Более того, с наступлением менопаузы распространность вазомоторных симптомов и тяжесть их проявлений может существенно возрастать, что связано с увеличением дефицита эстрогенов [3].

¹ Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13877>.

Климактерический синдром – это обширный симптомо-комплекс, который имеет большое количество разнообразных проявлений. Он характеризуется появлением вазомоторных, психоэмоциональных, вагинальных, сексуальных и других нарушений [4]. Данные изменения наблюдаются в основном в период ранней постменопаузы. Системные нарушения, проявляющиеся в снижении минерализации костной ткани, повышении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, возникновении изменений липидного профиля крови, висцерального ожирения и инсулинорезистентности, относят к более поздним проявлениям климактерического синдрома, возникающим в среднем через 6–8 лет после наступления менопаузы. Несмотря на многообразие проявлений климактерического синдрома, именно вазомоторные симптомы манифестируют первыми в ответ на снижение уровня эстрогенов.

В настоящее время среди пациенток все еще существует ошибочное мнение, что вазомоторные симптомы не требуют коррекции. Большое количество женщин перименопаузального и раннего постменопаузального периодов полагают, что вазомоторные симптомы, которые могут иметь достаточно существенную интенсивность, – это не повод обращаться к врачу за консультацией и уж тем более за медицинской коррекцией. Несмотря на доступность информационных ресурсов, которые мы имеем на сегодняшний день, и широкое распространение информации о важности своевременной терапии климактерических нарушений, у пациенток до сих пор не сформировалось правильного отношения к состоянию своего здоровья.

ВАЗОМOTORНЫЕ НАРУШЕНИЯ

По данным, которые опубликованы в последних российских клинических рекомендациях по вопросам менопаузы и климактерических состояний, треть пациенток, страдающих вазомоторными нарушениями, говорят о тяжелом или среднетяжелом их проявлении [5]. Одним из проявлений вазомоторных нарушений являются приливы. Показано, что три четверти всех женщин в возрастном диапазоне 45–55 лет беспокоят приливы. Приливы, которые представляют собой внезапно возникающее чувство жара в верхней половине тела и нередко сопровождаются повышенным потоотделением и сердцебиением, могут возникать до нескольких раз в сутки [6]. Приливы, или, как их еще называют, вазомоторные пароксизмы, могут иметь различную интенсивность. Скорее всего, пациентки, имеющие редко возникающие приливы, для которых характерна малая продолжительность, могут и не требовать медикаментозной коррекции своего состояния. Однако при часто повторяющихся эпизодах приливов, их затяжном течении (от нескольких минут до получаса) возникнет необходимость назначения терапии. Помимо повышенного потоотделения и сердцебиения, во время вазомоторных пароксизмов женщин могут беспокоить головокружение, тошнота, повышение артериального давления, чувство страха [7]. Приливы, возникающие

по ночам, существенно нарушают качество сна. Учитывая систематичность возникновения приливов, длительность диссомнии, пациентки приобретают неблагоприятный эмоциональный статус: становятся раздражительными, плаксивыми, резко снижается работоспособность и стрессоустойчивость [8]. Длительно беспокоящие приливы приводят к возникновению психологических трудностей женщин, проявляющихся в неуверенности в себе, психологической лабильности и повышенной критичности к себе как к личности. К таким негативным метаморфозам приводят как внутренний соматический дискомфорт, так и внешние проявления, которых сильно стесняются пациентки: внезапное покраснение лица, противные поты. Таким образом, формируется фон для развития депрессивных расстройств [9].

Как показывают результаты многочисленных исследований, приливы могут беспокоить женщин достаточно продолжительное время – до 7,4 года. Однако ряд исследователей приводят данные о том, что у некоторых пациенток вазомоторные симптомы могут наблюдаться более 10 лет от начала их возникновения [10].

Помимо негативного влияния собственно приливов, состояние пациенток может значительно ухудшиться в результате наложения других климактерических расстройств. Поэтому так важно своевременно корректировать состояние пациенток.

ПАТОГЕНЕЗ ВАЗОМOTORНЫХ ПАРОКСИЗМОВ

В настоящее время точную причину возникновения вазомоторных пароксизмов установить не удается. Несмотря на большое количество исследований, проведенных в этой области, конкретных патогенетических механизмов пока не выявлено. Однако существует ряд версий, которые отчасти нашли свое подтверждение и требуют проведения дальнейших исследований. В настоящее время одним из главных факторов в развитии приливов считают дисфункцию гипоталамуса, который отвечает за терморегуляцию и синтез гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ). Нарушение работы гипоталамуса опосредовано снижением уровня эстрогенов. Правомерность этого взгляда на патогенез приливов обусловлена тем, что при использовании менопаузальной гормональной терапии (МГТ), суть которой состоит в восполнении дефицита эстрогенов, вазомоторные пароксизмы исчезают. Однако объяснить появление приливов только тем, что в перименопаузальный период снижается уровень эстрогенов, а показатели фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), наоборот, закономерно возрастают, не удается [11]. К примеру, при низком уровне эстрогенов у некоторых женщин отсутствуют приливы жара. Также не выявлена корреляция между гормональным дисбалансом и тяжестью климактерических проявлений.

В период угасания репродуктивной функции женщин механизмы обратной связи продолжают работать. Поэтому в ответ на гипоэстрогенное состояние в гипоталамусе активизируется выработка ГнРГ, который в свою

очередь потенцирует выброс ФСГ и лютенизирующего гормона (ЛГ). Как показали исследования, которые были проведены еще в XX в., вазомоторные пароксизмы приурочены к выбросу ЛГ [12, 13]. Причем пульсативный выброс ГнРГ коррелировал с импульсами активности ЛГ в периферической крови [14]. Однако связать возникновение приливов жара только с выбросом ГнРГ и ЛГ невозможно. Так, при назначении агонистов ГнРГ закономерно происходит снижение количества секретируемого ЛГ. Однако пациентки, принимающие агонисты ГнРГ, сталкиваются с появлением приливов очень часто. Приступы вазомоторных пароксизмов также регистрируются и у пациенток с синдромом Каллмана, при котором наблюдается исходно недостаточная секреция ГнРГ, обуславливающая низкие концентрации ЛГ и ФСГ.

Позже было обнаружено, что в аркуатном ядре гипоталамуса присутствует группа нейронов (KNDy-нейроны). Они экспрессируют альфа-эстрогеновый receptor (ER α), receptor к нейрокинину-3, кисспептин, нейрокинин B и динорфин. Интересным фактом является то, что в постменопаузальном периоде KNDy-нейроны подвергаются гипертрофии, т. е. в период угасания работы репродуктивной системы субпопуляция нейронов не снижает свою биологическую активность.

После детального изучения свойств этих биологически активных веществ было выяснено, что кисспептин так же, как ГнРГ, имеет пульсативный характер выброса, коррелирующий с синтезом рилизинг-гормона. Кисспептин стимулирует синтез гонадолиберинов – ЛГ и ФСГ. Нейрокинин совместно с кисспептином способствует секреции ГнРГ. Таким образом, при активации синтетической активности KNDy-нейронов происходит пульсативная секреция ГнРГ и ЛГ. Поскольку KNDy-нейроны имеют связи со структурами гипоталамуса, отвечающими за терморегуляцию, их активация приводит к одновременному выбросу ГнРГ и гонадолиберинов с одновременным возникновением температурной реакции [15].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Патогенетически оправданной терапией вазомоторных симптомов в настоящее время считают применение МГТ. Посредством ее использования организм женщины получает определенную дозу эстрогенов, необходимую для купирования симптомов. По принципу обратной связи эстрогены, поступившие в организм, способствуют дезактивации KNDy-нейронов. В результате этого не происходит влияния на гипоталамические структуры, отвечающие за терморегуляцию, а также снижается выработка гонадолиберинов. Эффективность МГТ значительно превышает возможности других препаратов, которые назначают с целью коррекции климактерического синдрома в случае наличия противопоказаний к гормональной терапии. Поэтому применение МГТ расценивают как «золотой стандарт» в лечении вазомоторных симптомов.

Однако отношение к проведению МГТ должно быть достаточно серьезным. Несмотря на то что МГТ достоверно улучшает качество жизни пациенток, страдающих

климактерическим синдромом, в частности вазомоторными пароксизмами, при назначении гормональной терапии необходимо строго придерживаться определенных принципов. В первую очередь подход к выбору менопаузальной терапии должен быть персонализированным. Помимо выполнения необходимого детального клинико-лабораторного и инструментального обследования, важно учитывать наличие в анамнезе, в т. ч. и семейном, сердечно-сосудистых заболеваний, рака молочных желез, остеопороза и других коморбидных заболеваний. В случае отсутствия этих состояний в анамнезе у пациенток врач должен внимательно отнестись к вероятности их возникновения, иными словами, оценка рисков также не должна ускользать от внимания специалиста. Далее при выборе лекарственных препаратов врач непременно должен учитывать профиль безопасности его компонентов для конкретной пациентки.

Относительно дозы назначаемого препарата необходимо соблюдать принцип использования минимальных эффективных доз. При дальнейшем наблюдении может потребоваться коррекция дозы принимаемого препарата в зависимости от возраста пациентки, ее индивидуальных реакций на терапию, эффективности лечения и возможного присоединения новых соматических заболеваний. При назначении МГТ врач также должен определить оптимальный режим применения препарата. Для его четкого определения нужно руководствоваться стадиями репродуктивного старения (STRAW+10), исходя из которых женщина будет принимать препарат либо в циклическом, либо в непрерывном режиме. Особое внимание стоит уделять пожеланиям самой пациентки. Только с учетом потребности женщины станет возможным сформировать не только доверительные отношения в системе «врач – пациент», но и добиться высокой приверженности к лечению. Важно принимать во внимание, что адекватное по своей длительности и индивидуально подобранное лечение климактерического синдрома не только эффективно корректирует настоящее состояние женщины, но и достоверно улучшит состояние здоровья в будущем, минимизировав риски развития грозных заболеваний.

Возвращаясь к вопросу терапии вазомоторных симптомов, в частности приливов, которые начинают появляться в позднюю стадию переходного периода и наиболее ярко манифестируют в период ранней постменопаузы, то в составе МГТ наиболее рационально использовать стандартные и низкие дозы эстрогенов.

В нашей стране зарегистрировано большое количество препаратов, которые можно использовать в качестве МГТ. Одним из таких является ДляЖенс® климо. Он представляет собой гормональный противоклимактерический препарат, содержащий комбинацию эстрогена (2 мг) и левоноргестрела (150 мкг) и назначаемый в циклическом режиме. Препарат рассчитан на 21-дневный прием с последующим 7-дневным перерывом. Благодаря составу и циклической схеме приема у женщин с неудаленной маткой при регулярном применении устанавливается менструальный цикл.

При попадании в организм эстрадиол, входящий в состав ДляЖенс® климо, метаболизируется до 17 β -эстрадиол. Его систематическое экзогенное поступление в организм восполнит дефицит эстрогенов, который возникает в период угасания репродуктивной системы. Нормализация уровня эстрогена позволит эффективно бороться с такими нарушениями, как психоэмоциональные и вазомоторные симптомы (приливы, повышенное потоотделение, нарушение сна, повышенная нервная возбудимость, раздражительность, сердцебиение, кардиалгии, головокружение, головная боль, снижение либido, мышечные и суставные боли) [16]. Устранение дефицита эстрогенов также будет препятствовать инволюции кожи и слизистых оболочек, особенно слизистых мочеполовой системы, благодаря чему у пациенток не будет развиваться недержание мочи, сухость и раздражение слизистой влагалища, диспареуния.

Также эстрадиол предупреждает потерю костной массы, что развивается на фоне гипоэстрогенного состояния. Это связано с подавлением функции остеокластов и сдвигом процесса костного ремоделирования в сторону образования костных структур. Доказано, что длительное применение МГТ позволяет снизить риск переломов периферических костей у женщин после наступления менопаузы. После окончания приема МГТ темпы уменьшения костной массы сравнимы с показателями, характерными для раннего постменопаузального периода. Однако на сегодняшний день нет данных о возможности восстановления костных структур за счет применения МГТ до предклиматического уровня.

Второй компонент, входящий в препарат ДляЖенс® климо, – левоноргестрол имеет принципиально важное значение для пациенток с интактной маткой. Гестагенный компонент необходим для предотвращения развития гиперпластических процессов эндометрия, которые могут выступать преморбидным фоном для возникновения рака эндометрия.

Абсолютные и относительные противопоказания для использования обсуждаемого препарата аналогичны таковым для любого другого комбинированного препарата для МГТ. Важно помнить, что лечение симптомов дефицита эстрогенов в перименопаузальном и постменопаузальном периодах необходимо проводить только при наличии клинических симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни женщины. Обязательным является оценка соотношения «польза – риск», для чего требуется проведение лабораторных и инструментальных методов исследования не только перед назначением терапии, но и в ходе ее течения [17, 18].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Пациенткам, которые проводят МГТ, необходимо придерживаться ряда рекомендаций, касающихся динамического наблюдения. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза необходимо проводить не реже 1 раза в год (пациенткам, которые в анамнезе имеют миому матки, УЗИ необходимо проводить 1 раз в полгода).

Маммография с обязательным проведением оценки состояния по шкале BI-RADS должна проводиться ежегодно. Кроме этого, пациенткам, принимающим МГТ, важно проводить своевременное лабораторное исследование. В рамках наблюдения выполняют общий анализ и биохимический анализ крови, коагулограмму. Все остальные исследования проводят при наличии конкретных показаний. В случае выявления каких-либо изменений при оценке результатов инструментального и лабораторного обследования необходимо персонализированно решить вопрос либо о коррекции дозы принимаемого препарата, либо об его отмене. Поэтому мониторирование эффективности лечения и выявление нежелательных эффектов, возникших на фоне МГТ, проводят уже через 1–2 мес. после начала лечения. Если состояние пациентки не вызывает беспокойства, то следующую консультацию у гинеколога необходимо получить через 6 мес. от начала терапии [19].

Однако опираться только на гормональную терапию в лечении вазомоторных проявлений климактерического синдрома не стоит. К сожалению, в последнее время несколько утеряна ценность такого профилактического аспекта, как модификация образа жизни, которую относят к неспецифическим мерам. При изменении образа жизни можно достичь хороших результатов в нормализации функционирования всех органов и систем, которые совместно с проводимой МГТ скорректируют проявления эстрогенного дефицита. Пациенткам перименопаузального и постменопаузального периодов рекомендуется регулярно проводить занятия физическими упражнениями, которые должны иметь различную степень интенсивности [20]. Однако при выборе интенсивности физической активности необходимо учитывать физическое состояние и возраст пациентки. Адекватная физическая активность улучшает метаболический профиль, сохраняет мышечную массу, поддерживает когнитивные способности, что отражается на сохранении хорошего качества жизни [21].

Кроме того, большое внимание уделяют снижению массы тела и/или поддержанию ее в норме. Доказано, что увеличение частоты возникновения и тяжести вазомоторных нарушений прямо пропорционально повышению индекса массы тела. Известно, что уже в перименопаузальном периоде организм женщин начинает накапливать жировую клетчатку, которая преимущественно располагается висцерально. Снижение массы тела позволит не только уменьшить степень проявления вазомоторных симптомов, но и существенно снизит риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинерезистентности. Правильное питание для пациенток перименопаузального и постменопаузального периодов состоит в потреблении фруктов и овощей (несколько порций в день), снижении потребления жиров, включении в рацион злаков и рыбы, а также в ограничении приема алкоголя [22, 23].

Из рекомендаций по модификации образа жизни также стоит обратить внимание на полный или хотя бы частичный отказ от курения [24, 25]. Доказано, что у курящих женщин менопауза наступает раньше, следовательно, пациентки могут столкнуться с различными проявлениями климатического синдрома значительно раньше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное начало МГТ при любых проявлениях климактерического синдрома, которые ухудшают качество жизни пациенток, оказывает положительное влияние на состояние женщин. Гормональная терапия позволяет не только проводить коррекцию состояния в настоящий момент, но и значительно снижать риски развития заболеваний, ассоциированных с дефицитом эстрогенов. Персонализированный подход с учетом всех особенностей конкретной пациентки позволит найти максимально адаптированные схемы лечения, которые будут не только обладать высокими показателями эффективности, но и достаточно безопасными и удобными в применении. Всем предъявляемым требованиям соответствует препарат ДляЖенс® климо. Он имеет в своем составе стандартную дозу эстрадиола, который способен в полной мере купировать проявления

климактерического синдрома, в частности вазомоторные симптомы. Левоноргестрел, также входящий в состав препарата, оказывает протективное воздействие на эндометрий, защищая его от развития гиперпластических процессов и рака эндометрия. ДляЖенс® климо принимается в циклическом режиме, и во время 7-дневного перерыва в приеме препарата возникает кровотечение отмены. Прием ДляЖенс® климо можно осуществлять до перехода на непрерывный режим использования МГТ. За счет адекватной гормональной поддержки организма качество жизни женщин может существенно улучшиться вплоть до полного восстановления до предклимактерического уровня, благодаря чему пациентки смогут вернуться к активной и привычной для себя жизни.



Поступила / Received 14.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.04.2022

Принята в печать / Accepted 18.04.2022

Список литературы / References

1. Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2017;1(53):7–15. Режим доступа: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/4/no1_53_2017. Dvoryanskiy S.A., Emelyanova D.I., Yagovkina N.V. Climacteric syndrome: current status of the issue (literature review). *Medical Newsletter of Vyatka*. 2017;1(53):7–15. (In Russ.) Available at: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/4/no1_53_2017.
2. Schoenaker D.A.J.M., Jackson C.A., Rowlands J.V., Mishra G.D. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu094>.
3. Costanian C., Zangiabadi S., Bahous S.A., Deonandan R., Tamim H. Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors. *Climacteric*. 2020;23(3):213–223. <https://doi.org/3910.1080/13697137.2019.1711051>.
4. Кострома Я.В., Беляева Е.Н., Хазова Е.Л. и др. Оценка выраженности климактерического синдрома и особенности психосоматического статуса. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(1):13–20. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/jowd/article/view/10725>. Kostroma Y.V., Belyaeva E.N., Khazova E.L., Kuznetsova L.V., Zaverskaya I.E. Assessment of the severity of menopausal syndrome and psychosomatic peculiarities. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):13–20. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/jowd/article/view/10725>.
5. Freeman E.W., Sammel M.D., Sanders R.J. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924–932. <https://doi.org/10.1097/GME.00000000000000196>.
6. Юренева С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):43–48. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>. Yureneva S.V., Averkova V.G. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(5):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>.
7. Потупчик Т. Возможности применения препарата ФемоКлим в климактерическом периоде. *Врач*. 2019;30(8):80–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-08-17>. Potupchik T. Possibilities of using Femo-Klim in the menopausal period. *Vrach*. 2019;30(8):80–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-08-17>.
8. Юренева С.В., Эбзиева З.Х. Роль гипоталамических (триггеров) нейропептидов в генезе приливов жара. Перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов. *Акушерство и гинекология*. 2017;8:115–120. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.8.115-20>. Yureneva S.V., Ebzieva Z.K. Role of hypothalamic (trigger) neuropeptides in the genesis of hot flushes: prospects for new therapeutic approaches to treating vasomotor menopausal symptoms. *Akushерство и Гинекология*. 2017;8:115–120. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.8.115-20>.
9. Таболина А.А. Особенности психопатологических нарушений у женщин в перименопаузе. *Медицинские новости*. 2017;8:60–65. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=369>. Tabolina A. A. Peculiarities of psychopathological violations in women in perimenopause. *Meditinskie Novosti*. 2017;8:60–65. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=369>.
10. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B. et al. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>.
11. Касян В.Н., Адамян Л.В. Вазомоторные симптомы климактерия: только ли приливы жара? Альтернативные (негормональные) методы коррекции с доказанной эффективностью (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;21(1):192–198. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-192-198>. Kasyan V.N., Adamyan L.V. Vasomotor menopausal symptoms: is it just hot flashes? Alternative non-hormonal methods of treatment with proven effectiveness (literature review). *Meditinskiy Sovet*. 2020;21(1):192–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-192-198>.
12. Касян В.Н., Адамян Л.В. Патофизиология приливов жара. Фокус на нейро-гормональная регуляция (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):115–121. <https://doi.org/10.17116/repro2017231115-121>. Kasyan V.N., Adamyan L.V. Pathophysiology of hot flashes with focus on neurohormonal regulation (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):115–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2017231115-121>.
13. Tatary I.V., Meldrum D.R., Lu K.H., Frumar A.M., Judd H.L. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49:152–154. <https://doi.org/10.1210/jcem-49-1-152>.
14. Glanowska K.M., Burger L.L., Moenter S.M. Development of gonadotropin-releasing hormone secretion and pituitary response. *J Neurosci*. 2014;34(45):15060–15069. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2200-14.2014>.
15. Mittelman-Smith M., Williams H., Krajewski-Hall S.J., McMullen N.T., Rance N.E. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilation and the estrogen modulation of body temperature. *PNAS*. 2012;109(48):19846–19851. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211517109>.
16. Кузнецова И.В. Менопаузальные симптомы и расстройства сна у женщин: возможности альтернативной терапии. *Акушерство и гинекология: новостями мнения, обучение*. 2019;7(1):85–91. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11012>. Kuznetsova I.V. Menopausal symptoms and sleep disorders in women: possibilities of alternative therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2019;7(1):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11012>.
17. Nelson R. HRT Update Regarding Breast Cancer Risk Advised in EU. *Medscape Medical News*. 2020. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/930707>.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual

- participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159–1168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).
19. 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. 86 с. Режим доступа: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
- Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A., Balan V.E., Ermakova E.I. et al. *Menopause and menopause in women: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 86 p. Available at: <https://geropharm.ru/uploads/file/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-ghenschiny-kr-2021.pdf>.
20. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р. и др. *Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения).* М.; 2015. 54 с. Режим доступа: <https://moniag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-i-sohranenie-zdorovya-zhenshhin-zreloga-vozrasta.pdf>.
- Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N., Balan V.E., Gavisova A.A., Grigoryan O.R. et al. *Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. Clinical guidelines (treatment protocol).* Moscow; 2015. 54 p. (In Russ.) Available at: <https://moniag.ru/>
21. Colpani V., Baena C.P., Jaspers L., van Dijk G.M., Farajzaadegan Z., Dhana K. et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(9):831–845. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0374-z>.
22. Kapoor E., Collazo-Clavell M.L., Faubion S.S. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(10):1552–1558. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.004>.
23. Lambrinoudaki I., Ceasu I., Depypere H., Erel T., Rees M., Schenck-Gustafsson K. et al. EMAS position statement: Diet and health in midlife and beyond. *Maturitas.* 2013;74(1):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.10.019>.
24. Armeni E., Lambrinoudaki I., Ceausu I., Depypere H., Mueck A., Pérez-López F.R. et al. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas.* 2016;89:63–72. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.013>.
25. Chang J.T., Anic G.M., Rostron B.L., Tanwar M., Chang C.M. Cigarette Smoking Reduction and Health Risks: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2021;23(4):635–642. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa156>.

Информация об авторах:

- Хашукоева Асият Зульчифовна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; azk05@mail.ru
- Дмитрашко Татьяна Евгеньевна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач акушер-гинеколог, Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; lesnoy_elf@list.ru
- Носова Лилия Андреевна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; karelina_lilia@mail.ru
- Маркова Элеонора Александровна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; markova.eleonora@mail.ru
- Оверко Алексей Вячеславович**, студент 6-го курса лечебного факультета, Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; arabakor@gmail.com

Information about the authors:

- Asiyat Z. Khashukoeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; azk05@mail.ru
- Tatyana Y. Dmitrashko**, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St, Moscow, 129226, Russia; lesnoy_elf@list.ru
- Liliya A. Nosova**, Postgraduate Student Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; karelina_lilia@mail.ru
- Eleonora A. Markova**, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; markova.eleonora@mail.ru
- Aleksey V. Overko**, 6th Year Student of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; arabakor@gmail.com

Альтернативная и комплементарная коррекция климактерических расстройств

В.Г. Аверкова, <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>, buch1202@mail.ru

О.В. Якушевская[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

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

Резюме

Менопауза, определяемая как отсутствие менструаций в течение 12 мес. и более, представляет собой многомерный эволюционный процесс, оказывающий существенное влияние на качество жизни женщин и риск развития возраст-ассоциированной патологии. Каждый год в период менопаузы вступает 47 млн женщин во всем мире. Возраст начала менопаузы является наиболее важным фактором, определяющим статус здоровья женщин и в значительной степени риск как заболеваемости, так и смертности. Менопауза может быть индуцирована хирургическим вмешательством, химио- или лучевой терапией. Около трети жизни женщин приходится на период постменопаузы, который достаточно часто (60–70%) сопровождается развитием различных симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов. К инициальным проявлениям климактерического синдрома, прежде всего, относят вазомоторные симптомы (ВМС). Частота ВМС превалирует в двухлетний период непосредственно до и после последней менструации. У ряда пациенток приливы могут начинаться задолго (за 10 лет) до менопаузы и продолжаться в течение длительного времени. На фоне дефицита эстрогенов часто отмечается ночная потливость, дисфорические расстройства, урогенитальная атрофия/нарушения мочеиспускания, сексуальные (снижение либидо) и когнитивные изменения, нарушения сна. МГТ следует рассматривать как терапевтическое вмешательство первой линии коррекции климактерических расстройств и профилактики возраст-ассоциированной патологии у женщин с преждевременной недостаточностью яичников и у женщин в менопаузе в возрасте до 60 лет. Для пациенток, настороженно относящихся к гормональной терапии или имеющих абсолютные/относительные противопоказания к использованию МГТ, следует рассмотреть альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств, которые включают нефармакологические и фармакологические негормональные средства с различной степенью эффективности и безопасности. Фитоэстрогены уверенно заняли нишу альтернативной терапии климактерических расстройств.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, вазомоторные симптомы, фитоэстрогены, изофлавоны сои, менопаузальная гормональная терапия

Для цитирования: Аверкова В.Г., Якушевская О.В. Альтернативная и комплементарная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет*. 2022;16(16):124–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-124-129>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Alternative and complementary correction of menopausal disorders

Victoriya G. Averkova, <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>, buch1202@mail.ru

Oksana V. Yakushevskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

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

Abstract

Menopause, defined as the cessation of menses for 12 months and more, is a multidimensional evolutionary process, which has a considerable impact on the women's quality of life and the risk of development of age-associated pathology. 47 million of women around the world enter the menopausal period each year. The menopause onset age is the most important factor which determines the woman health status and, to a large extent, both the risk of morbidity and mortality. Menopause may be induced by a surgical intervention, chemotherapy, and radiation therapy. Post-menopause period accounts for about one-third of a woman's life and is quite often accompanied by the development of different symptoms associated with estrogen deficiency. Vasomotor symptoms (VMS) are primarily referred to the initial manifestations of the climacteric syndrome. VMS frequency prevails within the two-year period immediately before and after the last menstruation. In some patients, hot flashes can begin long before (10 years prior to) the menopause and persist for a long time. Night sweats, dysphoric disorders, urogenital atrophy / urination disorders, sexual (decreased libido) and cognitive changes, and sleep disturbances are often observed due to the estrogen deficiency. MHT should be considered as a first line therapeutic intervention for the correction of climacteric disorders and prevention of age-associated pathology in women with premature ovarian failure and in meno-

pausal women under the age of 60. For patients who are wary of hormonal therapy or have absolute/relative contradictions to the use of MHT, alternative methods of menopausal disorders correction, which include nonpharmacological and pharmacological non-hormonal drugs with different degrees of efficiency and safety should be considered. Phytoestrogens have confidently filled a niche of alternative therapy for the treatment of menopausal disorders.

Keywords: menopause, climacteric syndrome, vasomotor symptoms, phytoestrogens, soy isoflavones, hormone replacement therapy

For citation: Averkova V.G., Yakushevskaya O.V. Alternative and complementary correction of menopausal disorders. *Meditinskij Sovet*. 2022;16(16):124–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-124-129>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фитоэстрогены занимают увереные позиции среди других средств альтернативной коррекции климактерических расстройств. К ним относятся: флавоны, лигнаны, куместаны, тритерпеноидные и стероидные сапонины, фитостеролы и резорциловые кислотные лактоны. В настоящее время наиболее хорошо изучены и широко применяются в клинической практике изофлавоны сои. Специфика их влияния на клетку-мишень определяется уровнем эндогенных эстрогенов. Изофлавоны конкурируют с эндогенными эстрогенами за рецепторы, снижая системную эстрогенную нагрузку и, таким образом, проявляя антиэстрогенную направленность влияния. При дефиците эстрогенов изофлавоны компенсируют действие последних, оказывая эстрогенный эффект. Дихотомический вектор влияния изофлавонов позволяет отнести их к классу селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов [1].

В опубликованном ранее метаанализе было продемонстрировано благоприятное влияние изофлавонов сои на нейровегетативные симптомы климакса. Прием изофлавонов сои (в среднем 54 мг/сут) в течение от 6 нед. до 12 мес. сопровождался значимым снижением частоты на 20,6% (95% ДИ, от -28,38 до -12,86; $p < 0,00001$) и тяжести приливов на 26,2% (95% ДИ: от -42,23 до -10,15, $p = 0,001$) по сравнению с плацебо [2].

Позже результаты 11 исследований были использованы для качественной оценки состояния пациенток в постменопаузе. В испытаниях суточное потребление изофлавонов сои варьировалось от 49,3 до 135 мг. Продолжительность наблюдения составила от 12 нед. до 2 лет. Добавление изофлавонов в рацион питания значимо повышало уровни эстрадиола ($p = 0,035$) и индекс Куппермана ($p = 0,003$), но не оказывало существенного влияния на фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормон. Авторы проведенного метаанализа связывают дискретное влияние изофлавонов на симптомы менопаузы, индекс Куппермана и уровень эстрадиола у женщин в постменопаузе с высокой гетерогенностью исследований. По их мнению, требуется дальнейшая валидация полученных результатов более крупных РКИ [3].

В опубликованном в 2019 г. обзоре (95 тезисов и 68 полнотекстовых статей) было показано, что изофлавоны также уменьшают частоту и степень тяжести при-

ливов, тормозят потерю минеральной плотности костей, оказывают благотворное влияние на систолическое артериальное давление и улучшают гликемический профиль [4].

Ранее было принято считать, что ВМС – субъективные неприятные ощущения, которые снижают качество жизни женщин и не сопровождаются какими-либо патофизиологическими соматическими последствиями. В настоящее время ряд исследований подтвердил, что ВМС являются предвестниками целого ряда неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5, 6]. В исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) было показано, что у пациенток с приливами чаще всего регистрируются эндотелиальная дисфункция, патологическая толщина *intim media* сонных артерий, более низкая степень сосудистой ригидности, признаки кальцификации аорты [7].

Диета и образ жизни определяют риск сердечно-сосудистых заболеваний. Последние занимают лидирующие позиции в структуре причин смертности в РФ. Недавние исследования, изучающие взаимосвязь между регулярным потреблением сои и сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявили несколько потенциальных механизмов защитных эффектов, включая снижение уровня холестерина и антиоксидантную активность [8]. В обзоре K. Yamagata была предпринята попытка оценить влияние изофлавонов сои на метаболический синдром. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что противовоспалительные свойства изофлавонов играют важную роль в подавлении развития метаболического синдрома. Кроме того, изофлавоны сои улучшают функциональное состояние эндотелиальных клеток сосудов. Даидзейн и генистайн (компоненты изофлавонов) влияют на механизмы индукции ожирения, пролиферацию адипоцитов, сосудистую дисфункцию, показатели липидного и углеводного профиля. В частности, индуцирующее изофлавонами действие адипонектина, секретируемого адипоцитами, имеет решающее значение для ингибирования развития диабета [8].

Ожидаемый 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности был рассчитан как вторичная конечная точка двойного слепого рандомизированного исследования с участием 200 женщин (средний возраст 55 лет) с ранней менопаузой, которые были рандомизи-

рованы в I группу женщин, потребляющих соевый белок с изофлавонами, и во II группу пациенток, использующих только соевый белок в виде перекуса между приемами пищи ежедневно в течение 6 мес. Возраст, диабетический статус, курение, артериальное давление и показатели липидного профиля использовались для расчета риска сердечно-сосудистой патологии. В I группе отмечалось достоверное снижение метаболических показателей и систолического артериального давления ($p < 0,01$). Не было зафиксировано разницы в профиле липидов натощак и диастолическом артериальном давлении при любом лечении. Через 6 мес. изменения показателей в I группе отразились в расчетном снижении 10-летнего риска ишемической болезни сердца на 27% ($p < 0,01$), инфаркта миокарда на 37% ($p < 0,01$), сердечно-сосудистых заболеваний на 24% ($p < 0,01$) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 42% ($p < 0,02$) [9].

Использование изофлавонов как относительно безопасного по сравнению с гормональной терапией и доступного метода позволяет облегчить также урогенитальные симптомы, повысить сексуальное удовлетворение и качество жизни [10].

Терапия изофлавонами сои характеризуется эффективным купированием климактерических симптомов без влияния на риски развития рака молочной железы/эндометрия, сердечно-сосудистых заболеваний. Гинестеин, входящий в состав изофлавонов сои, обладает антиоксидантной антиплиферативной и антиангиогенной активностью [11].

Используя модель фиксированных эффектов, был проведен метаанализ побочных эффектов, сравнивая лечение фитоэстрогенами с плацебо или контрольной группой в 92 рандомизированных контролируемых испытаниях ($n = 9,629$). Общая частота побочных эффектов в группах фитоэстрогенов и контрольной группе составила 36,7 vs 38,0% соответственно ($p = 0,2$; отношение частоты встречаемости [IRR] 1,01; 95% CI, 0,95–1,08). Сравнивая различные категории побочных эффектов, была обнаружена более высокая частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта среди тех, кто принимал фитоэстрогены ($p = 0,003$; 1,28, 95% ДИ, 1,08–1,50). Гинекологические (IRR 0,94; 95% ДИ, 0,74–1,20), скелетно-мышечные (IRR 1,20; 95% ДИ, 0,94–1,53), неврологические (IRR 0,91; 95% ДИ, 0,70–1,19) и неспецифические побочные эффекты (IRR 0,95; 95% ДИ, 0,88–1,03) существенно не различались между группами [12].

В литературе имеется единственное исследование долгосрочного применения изофлавонов сои женщинами. V. Unfer et al. из Италии провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фитоэстрогенов сои (150 мг/сут), которое длилось 5 лет ($n = 298$). Случаев злокачественных новообразований выявлено не было. Через 5 лет было диагностировано 5 случаев простой гиперплазии (3,2 vs 0%) и 1 случай сложной гиперплазии (0,6 vs 0%) в основной группе [13].

Отечественными учеными проводилась оценка переносимости и эффективности изофлавонов сои в терапии

климактерического синдрома в постменопаузе у женщин с миомой матки. В I группе 30 пациенток использовали изофлавоны, во II 32 пациенткам была назначена менопаузальная гормональная терапия. Средний возраст участниц составил 50–59 лет, продолжительность наблюдения 2 мес. До начала терапии у всех пациенток была диагностирована миома матки субсерозной, интрамуральной и интрамурально-субсерозной локализации. Размеры миоматозных узлов находились в диапазоне от 0,8 до 4,3 см. В I группе на фоне проводимого лечения у 13,3% женщин в конце наблюдения отмечалось полное купирование вазомоторных симптомов, у 23,3% – уменьшение их степени тяжести. У всех пациенток, по данным ультразвукового исследования органов малого таза, толщина эндометрия находилась в диапазоне 2–4 мм и не было установлено роста миоматозных узлов за период наблюдения [14].

Группа экспертов EFSA (European Food Safety Authority, Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов) оформили заключение о возможной связи потребления изофлавонов из пищевых добавок с патологией молочной железы, матки и щитовидной железы у женщин вperi- и постменопаузе. В настоящее время не подтверждена взаимосвязь потребления изофлавонов с риском рака молочной железы, влиянием на маммографическую плотность, экспрессию маркера пролиферации Ki-67, уровнем тиреоидных гормонов. Не было обнаружено влияния изофлавонов (до 30 мес. приема 150 мг/сут) на толщину эндометрия и гистопатологических изменений в матке. В ряде работ через 60 мес. использования изофлавонов были зарегистрированы единичные незлокачественные пролиферативные изменения эндометрия. Группа экспертов пришла к выводу, что невозможно получить единую рекомендательную ценность для различных препаратов у женщин в постменопаузе. Однако схемы терапии, использованные в наблюдательных исследованиях, должны служить ориентиром для назначения пищевых добавок [15].

В связи с разнообразием климактерических расстройств необходимо отметить возможность фармакологической несостоятельности монотерапии фитоэстрогенами. Разносторонний подход к решению проблем «непростого» периода женщины и назначение комплексной терапии могут послужить залогом эффективной фармакотерапии.

Среди препаратов, содержащих изофлавоны, можно отметить биологически активную добавку Менсе (АО «АКВИОН», Россия). Уникальность данного препарата состоит в том, что он является многокомпонентным и помимо изофлавонов сои содержит бета-аланин, 5-гидрокситриптофан и мультивитаминный комплекс. Каждый компонент имеет свой вектор влияния (табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная рекомендация British Menopause Society заключается в том, что все женщины должны иметь доступ к информации о том, как они могут оптимизиро-

Таблица. Свойства компонентов биологически активной добавки Менсе

Table. Properties of the components of Mense biologically active dietary supplement

Дополнительный компонент	Механизм действия
Бета-аланин (200 мг)	Аминокислота, препятствует резкому высвобождению гистамина, но не обладает антигистаминной активностью, т. к. не вызывает блокаду гистаминовых H1-рецепторов. Оказывает прямое воздействие на расширение периферических кожных сосудов, которое обуславливает вегетативные реакции при климаксе (приливы, ощущение тепла, жара, головная боль, ночная потливость). Эти вазомоторные реакции обусловлены активностью терморегуляторных центров в гипоталамусе вследствие нарушений баланса церебральных нейротрансмиттеров, возникающих при прекращении секреции гормонов яичниками. Способствует насыщению периферических рецепторов нейротрансмиттеров [16]
5-гидрокситриптофан (25 мг)	Аминокислота, являющаяся предшественником нейротрансмиттера серотонина и промежуточным соединением в метаболизме триптофана. Способствует устранению легких депрессивных эпизодов, тревожных состояний, нарушений сна, снижению апатии. Используется как компонент для снижения веса [17]
Витамин С (аскорбиновая кислота) (60 мг)	Обладает антиагрегантными и выраженным антиоксидантным свойством. Способствует поддержанию когнитивной функции. Протективный клеточный эффект при оксидативном стрессе. Регулирует транспорт водорода во многих биохимических реакциях, улучшает использование глюкозы в цикле трикарбоновых кислот, участвует в образовании тетрагидрофолиевой кислоты и регенерации тканей, синтезе стероидных гормонов, коллагена, проколлагена [18–20]
Витамин Е (токоферола ацетат) (7,5 мг)	Оказывает антиоксидантное действие, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена [20]
Витамин В5 (D-кальция пантотенат) (2,5 мг)	Нормализует липидный обмен и активирует окислительно-восстановительные процессы в организме. Оказывает гиполипидемическое действие, обусловленное ингибированием биосинтеза основных классов липидов, формирующих в печени липопротеины низкой и очень низкой плотности. Играет важную роль в формировании антител, способствует усвоению других витаминов, а также принимает участие в синтезе нейромедиаторов [21, 22]
Витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид) (1 мг)	Улучшает метаболизм в тканях мозга, является главным катализатором обмена аминокислот, синтеза большинства нейромедиаторов нервной системы. Повышает работоспособность мозга, способствует улучшению памяти и настроения [21, 22]
Витамин В9 (фолиевая кислота) (260 мкг)	Необходим для нормального метаболизма, роста клеток, синтеза ДНК и регенерации эритроцитов крови. Стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот (в т. ч. метионина, серина), нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов [21, 22]
Витамин В12 (цианокобаламин) (1,5 мкг)	Необходим для нормального кроветворения (способствует созреванию эритроцитов). Участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты. Активирует свертывающую систему крови, в высоких дозах вызывает повышение активности тромбопластина и протромбина [21, 22]

вать свое состояние в переходный период менопаузы и последующие годы. Необходимо применять целостный и индивидуальный подход к оценке и консультированию женщин с особым упором на рекомендации по образу жизни и модификации питания [23].

Сетевой метаанализ, проведенный группой экспертов Национального института здоровья и передовых технологий (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)), продемонстрировал эффективность коррекции менопаузальных расстройств изофлавонами сои. Исследования по определению профиля безопасности длительного приема изофлавонов сои единичны. Однако нежелательные эффекты регистрируются достаточно редко, и фитотерапия может считаться относительно безопасным методом лечения [24].

Многокомпонентная биологически активная добавка Менсе содержит наиболее изученные и широко приме-

няемые в клинической практике изофлавоны сои, а также дополнительные соединения, позволяющие эффективно решать проблемы менопаузы [25]. Препарат Менсе предназначен для микронутриентной поддержки женщин в период менопаузы. Назначается в качестве монотерапии при наличии противопоказаний к МГТ или перед назначением МГТ в период обследования. Применяется внутрь во время еды по 1 капсуле 1–2 раза в сутки. Действие продукта Менсе наступает через 30 мин после приема. Прием готовых препаратов с четко установленной дозой изофлавонов может быть разумной альтернативой избыточного потребления продуктов, обогащенных соей.

Поступила / Received 25.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2022
Принята в печать / Accepted 14.08.2022



Список литературы / References

- Qin W, Zhu W, Shi H, Hewett J.E., Ruhlen R.L., MacDonald R.S. et al. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutr Cancer*. 2009;61(2):238–244. <https://doi.org/10.1080/01635580802404196>.
- Taku K., Melby M.K., Kronenberg F., Kurzer M.S., Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2012;19(7):776–790. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182410159>.
- Kang I., Rim C.H., Yang H.S., Choe J.S., Kim J.Y., Lee M. Effect of isoflavone supplementation on menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Res Pract*. 2022;16(Suppl. 1):147–159. <https://doi.org/10.4162/nrp.2022.16.S1.S147>.
- Chen L.R., Ko N.Y., Chen K.H. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(11):2649. <https://doi.org/10.3390/nu11112649>.
- Krebs E.E., Ensrud K.E., MacDonald R., Wilt T.J. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):824–836. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000140688.71638.d3>.
- Zeleke B.M., Bell R.J., Billah B., Davis S.R. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2016;105:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.017>.
- Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет*. 2019;(7):126–132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-126-132>.
Yakushevskaya O.V. The menopause – a new chapter giving women a lust for life. *Meditinskij Sovet*. 2019;(7):126–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-126-132>.
- Yamagata K., Yamori Y. Potential Effects of Soy Isoflavones on the Prevention of Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2021;26(19):5863. <https://doi.org/10.3390/molecules26195863>.
- Sathyapalan T., Aye M., Rigby A.S., Thatcher N.J., Dargham S.R., Kilpatrick E.S., Atkin S.L. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):691–697. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.007>.
- Abdi F., Rahنمایی F.A., Roozbeh N., Pakzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;261:222–235. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.039>.
- Li N., Wu X., Zhuang W., Xia L., Chen Y., Zhao R. et al. Soy and Isoflavone Consumption and Multiple Health Outcomes: Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies and Randomized Trials in Humans. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(4):e1900751. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900751>.
- Tempfer C.B., Froese G., Heinze G., Bentz E.K., Hefler L.A., Huber J.C. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2009;122(10):939–946.e9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.018>.
- Unfer V., Casini M.L., Costabile L., Mignosa M., Gerli S., Di Renzo G.C. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82(1):145–148. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041>.
- Ярмолинская М.И., Тарасова М.А. Эффективность фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома у женщин с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(1):71–77. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8945>.
Yarmolinskaya M.I., Tarasova M.A. Effectiveness Of Phytoestrogens Implementation In Treatment Of Climacteric Syndrome In Women With Uterine Myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;58(1):71–77. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8945>.
- Rietjens I.M.C.M., Louisse I., Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1263–1280. <https://doi.org/10.1111/bph.13622>.
- Andreeva E., Tkeshelashvili B. Women dealing with hot flushes: the role of β -alanine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(9):5148–5154. https://doi.org/10.26355/eurrev_202005_21209.
- Andenæs R., Småstuen M.C., Misvær N., Ribu L., Vistad I., Helseth S. Associations between menopausal hormone therapy and sleep disturbance in women during the menopausal transition and post-menopause: data from the Norwegian prescription database and the HUNT study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00916-8>.
- Milart P., Woźniakowska E., Wojciech Wrona W. Selected vitamins and quality of life in menopausal women. *Prz Menopausalny*. 2018;17(4):175–179. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.81742>.
- Vijayakumar T.M., Pavitra K., Muthunarayanan L. Comparative assessment of methylcobalamin and ascorbic acid on cognitive function in post-menopausal women – A randomized, double-blind trial. *Contemp Clin Trials Comm*. 2017;8:175–180. <https://doi.org/10.1016/j.contc.2017.10.006>.
- Ataei-Almanghadim K., Farshbaf-Khalili A., Ostadrahimi A.R. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020;48:102267. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102267>.
- Milart P., Woźniakowska E., Wrona W. Selected vitamins and quality of life in menopausal women. *Prz Menopausalny*. 2018;17(4):175–179. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.81742>.
- O'Connor Deborah L., Blake J. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(6):508–554.e18. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.01.001>.
- Hamoda H., Panay N., Pedder H., Arya R., Savvas M. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Health*. 2020;26(4):181–209. <https://doi.org/10.1177/2053369120957514>.
- Sarri G., Davies M., Lumsden M.A. Guideline Development Group. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2015;351:h5746. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5746>.
- Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Рациональная дотация макронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом. *Медицинский совет*. 2017;(13):104–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>.
Shikh E.V., Grebenzhikova L.Y. A rational grant of micronutrients as a way to improve quality of life of climacteric syndrome patients. *Meditinskij Sovet*. 2017;(13):166–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Якушевская О.В.

Написание текста – Аверкова В.Г., Якушевская О.В.

Обзор литературы – Аверкова В.Г., Якушевская О.В.

Перевод на английский язык – Якушевская О.В.

Редактирование – Якушевская О.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Якушевская О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Oksana V. Yakushevskaya

Text development – Victoriya G. Averkova, Oksana V. Yakushevskaya

Literature review – Victoriya G. Averkova, Oksana V. Yakushevskaya

Translation into English – Oksana V. Yakushevskaya

Editing – Oksana V. Yakushevskaya

Approval of the final version of the article – Oksana V. Yakushevskaya

Информация об авторе:

Аверкова Виктория Геннадьевна, аспирант отделения гинекологической эндокринологии Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; buch1202@mail.ru

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

Information about the author:

Victoriya G. Averkova, Postgraduate of Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; buch1202@mail.ru

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

Болевое сексуальное расстройство

Н.Н. Столярова, <https://orcid.org/0000-0002-6495-3367>, nataliasten@mail.ru

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

Резюме

Болевое сексуальное расстройство, объединяющее понятия диспареуния, вагинизм, генитально-тазовая боль, расстройство пенетрации, широко распространено у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста в мире (до 34–45%) и чаще проявляется как приходящая острая боль. Диагноз «Генитально-тазовая боль/расстройство пенетрации» (ГТБРП) устанавливается при наличии хотя бы одного из следующих симптомов: постоянные или повторяющиеся трудности с вагинальным проникновением; выраженная вульвовагинальная или тазовая боль во время вагинального полового акта, а также попыток вагинального проникновения; выраженный страх или беспокойство по поводу вульвовагинальной или тазовой боли в ожидании, во время или в результате вагинальной пенетрации; заметное напряжение мышц тазового дна во время попытки вагинального проникновения. Дополнительные критерии включают наличие перечисленных симптомов в течение не менее 6 мес., вследствие чего наличие значительного сексуального дистресса, который вызывает серьезные проблемы в отношениях и не связан с последствиями применения любого вещества или любого другого медицинского состояния. Механизмы формирования сексуальной боли определяются широким спектром биологических, психических и социальных факторов, что объясняет трудности ее диагностики и лечения, а также негативное влияние на сексуальное функционирование в паре. Своевременная мультидисциплинарная помощь женщинам, страдающим болевым сексуальным расстройством, позволяет эффективно облегчить состояние и обеспечить семейную сексуальную гармонию в паре. Современный арсенал средств лечения располагает как консервативными, так и хирургическими методами лечения, рациональный выбор которых способен значительно повысить качество жизни пациенток.

Ключевые слова: сексуальная боль, генитально-тазовая боль/расстройство пенетрации, диспареуния, вагинизм, вульвовагинальная боль, когнитивная терапия, поведенческая терапия

Для цитирования: Столярова Н.Н. Болевое сексуальное расстройство. *Медицинский совет*. 2022;16(16):130–134.
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-130-134>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Sexual pain disorder

Наталья Н. Столярова, <https://orcid.org/0000-0002-6495-3367>, nataliasten@mail.ru

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

Abstract

Sexual pain disorder, combining the terms dyspareunia, vaginismus, genitopelvic pain, and penetration disorder, is common in women of reproductive and postmenopausal age worldwide (up to 34–45%) and is more often manifested as recurrent acute pain. A diagnosis of genitopelvic pain/penetration disorder (GPPD) is made when at least one of the following symptoms is present: persistent or recurrent difficulty with vaginal penetration; marked vulvovaginal or pelvic pain during vaginal intercourse and attempts of vaginal penetration; marked fear or anxiety about vulvovaginal or pelvic pain in anticipation, during or as a result of vaginal penetration; marked tension of the pelvic floor muscles during attempts of vaginal penetration. Additional criteria include the presence of the listed symptoms for at least 6 months, resulting in significant sexual distress that causes serious problems in the relationship and is not related to the effects of any substance or any other medical condition. The mechanisms of sexual pain are determined by a wide range of biological, psychiatric and social factors, which explains the difficulty in diagnosing and treating it, as well as the negative impact on sexual functioning in the couple. Timely multidisciplinary care for women suffering from a sexual pain disorder can effectively alleviate the condition and ensure marital sexual harmony in the couple. The modern range of treatment options includes both conservative and surgical treatment methods, the rational choice of which can significantly improve patients' quality of life.

Keywords: sexual pain, genitopelvic pain/penetration disorder, dyspareunia, vaginismus, vulvodynia, cognitive therapy, behavioural therapy

For citation: Столярова Н.Н. Sexual pain disorder. *Медицинский Совет*. 2022;16(16):130–134. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-130-134>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сексуальная боль, связанная с вагинальной пенетрацией, традиционно определяется как диспареуния (поверхностная, глубокая) и вагинизм. В МКБ-10 вычленяются органические и неорганические диспареуния и вагинизм. В пятом издании «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5)» эти состояния объединены в одну диагностическую категорию: генитально-тазовая боль/расстройство пенетрации (ГТБРП), что объяснялось частыми затруднениями дифференциации клинических проявлений вагинизма и диспареунии¹. А уже в МКБ-11 болевые сексуальные расстройства вынесены из раздела психических расстройств и включены в отдельную рубрику состояний, связанных с сексуальным здоровьем².

АКТУАЛЬНОСТЬ

Во всем мире 14–34% женщин в пременопаузе и 6,5–45% женщин в постменопаузе страдают ГТБРП, при этом острые и преходящая боль возникает в 4–8 раз чаще, чем хроническая, а примерно у половины из них имеются другие болевые расстройства, такие как интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника, фибромиалгия [1, 2].

ГТБРП, как правило, сочетается и с другими сексуальными дисфункциями – сниженным сексуальным влечением, расстройством возбуждения, для пациенток характерна низкая удовлетворенность половой жизнью [3].

ЭТИОЛОГИЯ СЕКСУАЛЬНОЙ БОЛИ

Сексуальные дисфункции традиционно рассматриваются в рамках биопсихосоциальной парадигмы. В соответствии с этой концепцией, механизмы формирования ГТБРП определяются сочетанными биологическими, психическими и реляционными факторами, вызывающими сексуальную генитальную боль.

Среди биологических факторов большинство состояний, вызывающих генитальную боль, по мнению A. Dias-Amara и A. Marques-Pinto, являются острыми и преходящими, что приводит к воспалению кожи и слизистой оболочки вульвы, обычно из-за инфекций, например, генитального герпеса или кандидоза, поражения тканей, возникающих в результате дерматологических заболеваний, таких как красный плоский лишай, склерозирующий лишай, а также вследствие аллергической реакции, например, на латекс [4].

Гормональные изменения, в том числе связанные с менопаузой, определяют сексуальную генитальную, обусловленную вульвовагинальной атрофией [5]. Предраковые, злокачественные поражения вульвы, а также последующие хирургическое вмешательство, лучевая

терапия могут привести к анатомическим, сосудистым и неврологическим изменениям тканей вульвы с формированием болевого синдрома [1, 4, 5]. Описано формирование сексуальной боли в связи с гипертонусом мышц тазового дна в состоянии покоя, сопровождающимся недостаточностью лубрикации [6].

Изучение спровоцированной вульводинии позволило установить полиморфизмы генов, обуславливающие повышенную уязвимость к воспалительным заболеваниям [7].

C. Conforti определяет в качестве вероятных биологических предпосылок генитальной боли выраженную длительную воспалительную реакцию слизистой оболочки вульвы, вызывающей нейропролиферацию и приводящей к гипералгезии, аллодинии и напряжению мышц тазового дна [8].

Не менее разнообразны и психические факторы. Международное общество сексуальной медицины (International Society for Sexual Medicine, ISSM) выделяет ряд сопутствующих ГТБРП психологических и социальных факторов, таких как негативный образ тела, приверженность мифов о девственности, о постыдности сексуальных отношений, отсутствие гармоничного полового воспитания, плохая коммуникация с партнером, конфликт отношений, история сексуального, физического или эмоционального насилия.

P.J. Nobre и J. Pinto-Gouveia исследовали когнитивные и эмоциональные предикторы сексуальных дисфункций, а также когнитивные схемы у женщин с ГТБРП [3]. Со слов авторов, когнитивные схемы в контексте сексуальности можно определить как ядерные идеи, которые люди имеют в целом о сексуальности и о своей собственной сексуальности. Когнитивные схемы берут свое начало в прошлом опыте, отражаются в текущих действиях и определяют будущее сексуальное поведение, что позволяет рассматривать их в качестве предрасполагающих факторов в развитии сексуальной дисфункции. Убеждения и ожидания женщин, страдающих сексуальной дисфункцией, в отношении сексуальности зачастую нереалистичные и неточные. У женщин с вагинизмом наблюдается активация негативных когнитивных схем в виде некомпетентности, отличия от других, одиночества, самоуничижения, отторжения, неудачи, зависимости, некомпетентности и уязвимости перед опасностью, что приводит к низкой аффективной вовлеченности, избеганию близости и более высокому уровню упреждающей тревоги по поводу отказа от половой близости [9–11]. Исследование тонуса тазового дна продемонстрировало его повышение в ответ на угрожающие визуальные стимулы, что можно рассматривать как защитную реакцию при угрозе вагинальной пенетрации [12]. Таким образом, тревога вызывает рефлекторные сокращения мышц таза, что подтверждается исследованием непроизвольных сокращений тазовой диафрагмы, измеренных с помощью электромиографии [6].

Ряд авторов установили, что интенсивность боли моделируется в том числе и негативными представлениями о боли [2, 12, 13]. Катастрофизация состояния, сверхбдительность, проявляющаяся постоянным внима-

¹ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. Available at: https://archive.org/stream/DSM5Eng/DSM-5%20eng_djvu.txt.

² I bid.

нием и отслеживанием генитальных ощущений, которые могут сигнализировать о появлении боли, прогнозирование наихудших возможных последствий боли, представление о взаимосвязи боли и сексуального функционирования приводят к усилению болевого переживания и его возможным негативным последствиям. Примерами негативных убеждений, связанных с болью, являются «боль не поддается контролю», «боль ведет к инвалидности» и «следует избегать любой сексуальной активности» [2].

S. Bergeron et al. сообщают, что жалобы на боль чаще высказывают женщины с депрессивными или тревожными расстройствами в анамнезе [13]. R. Basson сформулировал предположение, что существует вызванная стрессом дисрегуляция центральной нервной системы, которая увеличивает восприятие боли [14, 15].

У женщин с ГТБРП отмечена высокая распространенность автоматических мыслей, содержащих фабулу о сексуальном насилии, негативном отношении к партнеру, неудаче, разлуке и отсутствие мыслей эротического содержания [10].

Сексуальная боль влияет не только на женщину, но и на ее партнера. Страх боли приводит к формированию избегающего поведения, нередко и с полным откаром от половой активности. Сексуальное общение в паре повышает сексуальное удовлетворение как у женщин, так и у мужчин, позволяя, с одной стороны, открыто обсуждать сексуальную проблему, с другой – расширять сексуальный репертуар пары [12, 13].

По мнению N.O. Rosen et al., на восприятие боли женщиной влияет реакция партнера: если мужчины поощряют адаптивные стратегии сексуального функционирования, то у женщин наблюдаются более низкий уровень боли и улучшение общего сексуального функционирования [16]. С другой стороны, если мужчина враждебно настроен, агрессивно реагирует на любой признак боли или, напротив, проявляет чрезмерное понимание и заботу, немедленно прекращает всякую сексуальную активность при первых же признаках дискомфорта партнерши, то подобное поведение ассоциируется с усилением боли, дистресса, большей депрессивностью женщин [17].

СЕКСУАЛЬНАЯ БОЛЬ – НЕДООЦЕНЕННАЯ ПРОБЛЕМА

Пациентки с ГТБРП могут годами и даже десятилетиями не получать адекватную помочь из-за трудностей в диагностике и лечении, которые проводятся, как правило, мультидисциплинарной командой специалистов. Обследование начинается с оценки жалоб и установления характеристик ГТБРП: является ли она ситуационной или генерализованной, приобретенной или пожизненной, спровоцированной или спонтанной. Изучение истории болезни включает тщательный анализ гинекологического, хирургического, психиатрического, сексологического анамнеза, а также приема лекарственных средств. При осмотре пациентки необходимо провести гинекологическое обследование с исследованием стенок таза и топики болевых ощущений, оценку тонуса мышц тазо-

вого дна; параллельно оцениваются поведенческие реакции. В соответствии с данными анамнеза и физического осмотра могут потребоваться дополнительные исследования, такие как РН-метрия, биопсия и УЗИ [18].

Обычно используются комбинированные методы лечения. При генерализованной вульводинии, для которой характерна постоянная неспровоцированная боль, более эффективно местное применение анестетиков и кортикоステроидов [1].

При спровоцированной вестибулодинии, для которой характерно наличие катастрофических мыслей, страха и избегающего поведения, для уменьшения катастрофизации боли наиболее эффективна когнитивно-поведенческая терапия, превосходящая по результативности даже использование кортикоステроидов [18, 19].

Применение психотропных препаратов, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), антиконвульсанты, эффективны в лечении ГТБРП при наличии коморбидных психических расстройств [20].

Доказанность эффективности ботулинического токсина, например при лечении вагинизма, весьма относительна, в связи с чем он не рекомендуется в качестве терапии первой линии [20].

В лечении ГТБРП, особенно ассоциированной с дисфункцией тазового дна, широко используется тренировка мышц тазового дна с электромиографической биологической обратной связью. Сочетание этого метода с когнитивно-поведенческим вмешательством может значительно повысить эффективность лечения сексуального болевого расстройства [21]. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) в сочетании с электромиостимуляцией тазового дна, направленная на снижение мышечного напряжения в покое, формирование осознанного контроля их напряжения и расслабления, снижение уровня страха и тревожности, повышение эластичности входа во влагалище показаны и при диспареунии, и при вагинизме [22].

Хирургические вмешательства в виде вестибулэктомии проводятся в случаях локализованной вульводинии при отсутствии эффекта других методов лечения. Иссечение тканей вестибулярной области осуществляется в пределах зоны вульвы с контактной болью. Эффективность хирургического лечения от 60 до 90%, положительный эффект лечения сохраняется не менее 2,5 лет и определяется интенсивностью боли до лечения и наличием схем страха/избегания [20, 23]. В то же время необходимо помнить, что хирургия является крайней мерой, и ее следует рассматривать с особой осторожностью, поскольку существует высокий риск рецидива боли вследствие кратковременной абляции пролиферирующих вестибулярных болевых волокон.

Несмотря на наличие разнообразных методов лечения ГТБРП, наиболее эффективным является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), которая может проводиться индивидуально, в паре или в группе [24]. Основными целями КПТ являются когнитивные искажения, эмоцио-

нальная дисрегуляция и неадекватные поведенческие реакции, которые закрепляют симптомы и нарушают отношения в паре [13].

На первом этапе проводится психообразование обоих партнеров [25]. Они получают информацию о проблеме, биопсихосоциальной природе боли, о роли психологических и семейных проблем в качестве триггеров и факторов устойчивости болевых ощущений, знания в области женской анатомии тазовой области, а также проводится коррекция мифических представлений. На этом этапе пара получает поведенческие стратегии, позволяющие облегчить болевые ощущения у партнерши.

На втором этапе КПТ осуществляется формирование реалистичных терапевтических целей, когда в качестве терапевтического успеха определяется не полное устранение боли, которое не всегда достижимо, а ее уменьшение до пределов возможности реализации сексуальной функции. Например, уменьшение болей от сильных до умеренных или слабых; снижение мышечного напряжения в области промежности/таза; менее частые катастрофические мысли, связанные с болью, способность более позитивно оценивать ситуации, вызывающие боль; способность концентрироваться на положительных компонентах сексуального опыта; улучшение сексуального функционирования [26].

При лечении ГТБРП проводится целенаправленная работа на снижение тревоги. Отказ от деструктивной стратегии избегания сексуальной активности, которая реализовывалась в течение нередко многих лет, приводит к повышению уровня тревоги у обоих партнеров. С парой необходимо обсудить, что половой акт не является основной целью, а терапия будет прежде всего направлена на усиление близости, желания, возбуждения и удовлетворенности пары.

На третьем этапе КПТ проводится коррекция когнитивных искажений у женщин, страдающих сексуальным болевым расстройством, таких как повышенная бдительность и катастрофические представления о боли. Пара предлагается активно проявлять физическую привязанность друг к другу, поощряется телесный контакт, выражение своих эмоций и вербализация чувств, чтобы разъединить физическую привязанность и ожидание гени-

тальной боли, т. е. уменьшить предвосхищающую тревогу [4]. На этом этапе широко используются техники сексуальной терапии, прежде всего техника чувственного фокусирования, позволяющая перейти поэтапно от негенитального прикосновения к генитальному и наконец к проникновению [15].

При КПТ ГТБРП широко рекомендуется использование любрикантов, обладающих увлажняющими свойствами, восполняющих недостаточность естественной смазки и снижающих субъективные болевые ощущения.

Так, любрикант Durex Naturals изготовлен на водной основе, обладает биологически совместимым pH за счет содержания в составе пребиотиков, не содержит компонентов, которые могут способствовать раздражению слизистой. Собственное терапевтическое действие обеспечивает молочная кислота в его составе. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что применение вагинального геля, содержащего молочную кислоту, уменьшает ощущение сухости влагалища, боль во время полового акта, сопровождается снижением pH и увеличением индекса созревания влагалищного эпителия [27]. Также применяются вагинальные расширители для систематической десенсибилизации пациенток. В целом при завершении программы КПТ у женщин снижается уровень тревожности, улучшается семейная гармония и общее сексуальное удовлетворение [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГТБРП является распространенным состоянием, требующим ранней диагностики и повышения компетентности медицинских работников для оптимизации терапевтического лечения. Своевременная помощь пациентке и ее партнеру в определении факторов, способствующих формированию сохранения сексуального болевого расстройства, а также мультидисциплинарное лечение позволяют эффективно улучшить состояние и обеспечить семейно-сексуальную гармонию.

Поступила / Received 01.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2022
Принята в печать / Accepted 24.08.2022



Список литературы / References

1. Meana M., Fertel E., Maykut C. Treating genital pain associated with sexual intercourse. In: Peterson Z.D. (ed.). *The Wiley Handbook of Sex Therapy*. Chichester: Wiley Blackwell; 2017:98–114. Available at: <https://doi.org/10.1002/9781118510384.ch7>.
2. Weijenborg P.T., Ter Kuile M.M., Stones W.A cognitive behavioural based assessment of women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2009;30(04):262–268 <https://doi.org/10.3109/01674820903378742>.
3. Nobre P.J., Pinto-Gouveia J., Gomes F.A. Prevalence and comorbidity of sexual dysfunctions in a Portuguese clinical sample. *J Sex Marital Ther*. 2006;32(02):173–182 <https://doi.org/10.1080/00926230500442334>.
4. Dias-Amaral A., Marques-Pinto A. Female Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder: Review of the Related Factors and Overall Approach. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(12):787–793. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675805>.
5. Bornstein J., Goldstein T., Stockdale C.K., Bergeron S., Pukall C., Zolnouin D., Coady D. 2015 ISSVD, ISSWSH and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *Obstet Gynecol*. 2016;127(4):745–751. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001359>.
6. Both S., van Lunsen R., Weijenborg P., Laan E. A new device for sflow: a test in a nonclinical sample. *J Sex Med*. 2012;9(11):2888–2902. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02910.x>.
7. Pukall C.F., Goldstein A.T., Bergeron S. et al. Vulvodynia: definition, prevalence, impact, and pathophysiological factors. *J Sex Med*. 2016;13(03):291–304. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.021>.
8. Conforti C. Genito-pelvic pain /penetration disorder (GP/PPD): An Overview of current terminology, etiology, and treatment. *Women's health*. 2017;7(2):48. <https://doi.org/10.18192/uojm.v7i2.2198>.
9. Nobre P.J., Pinto-Gouveia J. Cognitive and emotional predictors of female sexual dysfunctions: preliminary findings. *J Sex Marital Ther*. 2008;34(04):325–342. <https://doi.org/10.1080/00926230802096358>.
10. Nobre P.J., Pinto-Gouveia J. Cognitive schemas associated with negative sexual events: a comparison of men and women with and without sexual dysfunction. *Arch Sex Behav*. 2009;38(05):842–851. <https://doi.org/10.1007/s10508-008-9450-x>.

11. Oliveira C., Nobre PJ. Cognitive structures in women with sexual dysfunction: the role of early maladaptive schemas. *J Sex Med.* 2013;10(07):1755–1763. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02737.x>.
12. Anderson A.B., Rosen N.O., Price L., Bergeron S. Associations between penetration cognitions, genital pain, and sexual well-being in women with provoked vestibulodynia. *J Sex Med.* 2016;13(03):444–452. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.024>.
13. Bergeron S., Likes W.M., Steben M. Psychosexual aspects of vulvovaginal pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(07):991–999. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.007>.
14. Basson R. The recurrent pain and sexual sequelae of provoked vestibulodynia: a perpetuating cycle. *J Sex Med.* 2012;9(08):2077–2092. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02803.x>.
15. ter Kuile M.M., van Lankveld J.J., de Groot E., Melles R., Neffs J., Zandbergen M. Cognitive-behavioral therapy for women with lifelong vaginismus: process and prognostic factors. *Behav Res Ther.* 2007;45(02):359–373. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.03.013>.
16. Rosen N.O., Bergeron S., Sadikaj G., Glowacki M., Delisle I., Baxter M.L. Impact of male partner responses on sexual function in women with vulvodynia and their partners: a dyadic daily experience study. *Health Psychol.* 2014;33(08):823–831. <https://doi.org/10.1037/a0034550>.
17. Davis S.N., Bergeron S., Sadikaj G., Corsini-Munt S., Steben M. Partner behavioral responses to pain mediate the relationship between partner pain cognitions and pain outcomes in women with provoked vestibulodynia. *J Pain.* 2015;16(06):549–557. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.03.002>.
18. Bergeron S., Binik Y.M., Khalifé S., Pagidas K., Glazer H.I., Meana M., Amsel R. A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain.* 2001;91(03):297–306. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00449-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00449-8).
19. Desrochers G., Bergeron S., Khalifé S., Dupuis M.J., Jodoin M. Provoked vestibulodynia: psychological predictors of topical and cognitive-behavioral treatment outcome. *Behav Res Ther.* 2010;48(02):106–115. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.09.014>.
20. Goldstein A.T., Pukall C.F., Brown C., Bergeron S., Stein A., Kellogg-Spadt S. Vulvodynia: Assessment and Treatment. *J Sex Med.* 2016;13(04):572–590. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.01.020>.
21. Backman H., Widenbrant M., Bohm-Starke N., Dahlöf L.G. Combined physical and psychosexual therapy for provoked vestibulodynia: an evaluation of a multidisciplinary treatment model. *J Sex Res.* 2008;45(04):378–385. <https://doi.org/10.1080/00224490802398365>.
22. Brotto L.A., Yong P., Smith K.B., Sadownik L.A. Impact of a multidisciplinary vulvodynia program on sexual functioning and dyspareunia. *J Sex Med.* 2015;12(01):238–247. <https://doi.org/10.1111/jsm.12718>.
23. Bergeron S., Khalifé S., Glazer H.I., Binik Y.M. Surgical and behavioral treatments for vestibulodynia: two-and-one-half year follow-up and predictors of outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;111(01):159–166. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000295864.76032.a7>.
24. Goldfinger C., Pukall C.F., Thibault-Gagnon S., McLean L., Chamberlain S. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy and physical therapy for provoked vestibulodynia: a randomized pilot study. *J Sex Med.* 2016;13(01):88–94. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.003>.
25. Dunkley C.R., Brotto L.A. Psychological Treatments for Provoked Vestibulodynia: Integration of Mindfulness-Based and Cognitive Behavioral Therapies. *J Clin Psychol.* 2016;72(07):637–650. <https://doi.org/10.1002/jclp.22286>.
26. Engman M., Wijma K., Wijma B. Long-term coital behaviour in women treated with cognitive behaviour therapy for superficial coital pain and vaginismus. *Cogn Behav Ther.* 2010;39(03):193–202. <https://doi.org/10.1080/16506070903571014>.
27. Lee Y., Chung H., Kim J., Park N.H., Song Y.S., Kang S.B. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117:922–927. <https://www.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182118790>.
28. Kabakçı E., Batur S. Who benefits from cognitive behavioral therapy for vaginismus? *J Sex Marital Ther.* 2003;29(04):277–288. <https://doi.org/10.1080/00926230390195515>.

Информация об авторе:

Стеняева Наталья Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; nataliasten@mail.ru

Information about the author:

Natalia N. Stenyaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Andrology and Urology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; nataliasten@mail.ru

Менопауза и генитоуринарное здоровье: оптимальная поддержка и коррекция нарушений

О.В. Якушевская, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

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

Резюме

Вульва, влагалище, нижние отделы мочевыводящего пути и тазовое дно имеют одинаковое эмбриональное происхождение. Таким образом, все перечисленные структуры одинаково чувствительны к дефициту эстрогенов и менопаузальной гормональной терапии за счет экспрессии соответствующих рецепторов. Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) – понятие, впервые введенное в 2013 г. для более полного определения последствий дефицита эстрогенов в урогенитальных тканях и отражающее весь спектр вагинальных и мочевых симптомов, которые испытывают женщины в период менопаузы. Термин широко отображает состояние, которое, в отличие от более старого термина «вульвовагинальная атрофия», не ограничивается одним симптомом диспареунии и включает женщин, которые не ведут половую жизнь. Последствия ГУМС существенно изменяют качество жизни большинства менопаузальных женщин. Часть пациенток с симптомами вульвовагинальной атрофии полностью прекращают половую жизнь (58%) и избегают интимной близости (55%). Различные формы нарушений мочеиспускания также изменяют повседневную деятельность, сон, сексуальную активность и могут привести к социальной изоляции и потере чувства собственного достоинства. Женщины с рецидивирующей вульвовагинальной инфекцией вынуждены часто обращаться за медицинской помощью. Терапия эстрогенами в период климактерия патогенетически обоснована. Интравагинальное введение эстрогенов эффективнее, чем их системное применение, купирует симптомы ГУМС – как объективно, так и субъективно. До 40% женщин, получающих системную менопаузальную гормональную терапию, не испытывают ожидаемого влияния эстрогенов на урогенитальный тракт. При превалировании симптомов ГУМС целесообразно рассмотреть монотерапию локальными эстрогенами или совместить ее с системной вместо увеличения дозы последней. В статье представлен клинический случай персонифицированного подхода к решению проблемы вульвовагинальной атрофии в сочетании со смешанной формой недержания мочи у пациентки в постменопаузе.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, менопаузальная гормональная терапия, вульвовагинальная атрофия, эстриол, вагинальные эстрогены

Для цитирования: Якушевская О.В. Менопауза и генитоуринарное здоровье: оптимальная поддержка и коррекция нарушений. *Медицинский совет*. 2022;16(16):136–141. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-1>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Menopause and genitourinary health: optimal support and correction of disorders

Oksana V. Yakushevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

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

Abstract

The vulva, vagina, lower urinary tract, and pelvic floor have the same embryonic origin. Thus, all of the abovementioned organs are equally sensitive to estrogen deficiency and menopausal hormone therapy due to expression of the respective receptors. Genitourinary syndrome of menopause (GSM) is a concept first introduced in 2013 to provide a more complete definition of the consequences of estrogen deficiency in urogenital tissues and reflect the full range of vaginal and urinary symptoms that women experience during menopause. The term broadly reflects the condition, which, unlike the older term "vulvovaginal atrophy", is not limited to a single symptom of dyspareunia and includes women who are not sexually active. The consequences of GSM significantly alter the quality of life of most menopausal women. Some patients with symptoms of vulvovaginal atrophy completely stop their sexual activity (58%) and avoid sexual intimacy (55%). Various forms of urinary disorders also alter activities of daily living, sleep, sexual activity, and can lead to social isolation and loss of self-respect. Women with recurrent vulvovaginal infection often have to seek medical care. Estrogen therapy during menopause is pathogenetically justified. Estrogens administered intravaginally are more effective in relieving the symptoms of GSM, both objectively and subjectively, than their systemic use. Up to 40% of women receiving systemic menopausal hormone therapy do not have the expected effect of estrogens on the urogenital tract. If the symptoms of GSM prevail, it is advisable to consider monotherapy with local estrogens or combine it with systemic therapy instead of increasing a dose of the latter. The article presents a clinical case of a personalized approach to solving the issue of vulvovaginal atrophy combined with a mixed urinary incontinence (MUI) in a postmenopausal female patient.

Keywords: genitourinary syndrome of menopause, hormone replacement therapy, vulvovaginal atrophy, estriol, vaginal estrogens

For citation: Yakushevskaya O.V. Menopause and genitourinary health: optimal support and correction of disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(16):136–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-1>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эстрогены являются доминирующими регуляторами морффункционального состояния влагалища и нижних мочевыводящих путей [1, 2]. Рецепторы эстрогена- α широко экспрессируются у женщин в пре- и постменопаузе в эпителии влагалища, в уротелии мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. В постменопаузе рецепторы эстрогена- β характеризуются низкой экспрессией или ее отсутствием в перечисленных тканях. Плотность рецепторов к эстрогену самая высокая во влагалище, постепенно уменьшается по направлению к слизистой наружных половых органов и коже. Рецепторы к эстрогену также обнаружены на вегетативных и сенсорных нейронах в области влагалища и вульвы. Рецепторный пейзаж определяет степень чувствительности различных участков уrogenитального тракта к дефициту эстрогенов и гормональной терапии [3, 4]. Плотность рецептора к андрогену, наоборот, низкая на уровне влагалища и более высокая в области наружных половых органов. Рецепторы прогестерона обнаружены во влагалище, уретре, мочевом пузыре и мышцах тазового дна [5].

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) чаще всего развивается на фоне гипоэстрогении, связанной с естественной или индуцированной менопаузой. Женщины с индуцированной менопаузой имеют более широкий профиль симптомов ГУМС и более тяжелую сексуальную дисфункцию, чем женщины того же возраста с естественной менопаузой [6, 7]. В клинической картине ГУМС выделяют симптомы, связанные с вагинальной и цистоуретральной атрофией (*таблица*).

Разнообразие симптомов ГУМС затрудняет точную оценку частоты распространения. По некоторым данным, частота симптомов ГУМС достигает 40–50% [8]. В каждом клиническом случае необходимо проводить дифференциальную диагностику с симптомами вульвовагинальной дермопатии, дисфункцией мышц тазового дна и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Многие исследователи акцентируют внимание только на сухости во влагалище – наиболее неприятном симптоме, что приводит к более низким оценкам распространенности, чем при оценке симптомов ГУМС в совокупности [2]. Кроме того, женщины, имеющиеся указанные жалобы, часто связывают их с естественным старением и не относят к патологии или просто не желают инициировать обсуждение мочеполовых проблем [9].

В 2018 г. S. Palacios et al. провели опрос 2160 женщин в постменопаузе, обратившихся на прием к гинекологу. Более 90% пациенток отмечали хотя бы один мочеполовой симптом, среднее количество которых в когорте

достигало 5. После проведения объективного гинекологического обследования у 81% участниц была диагностирована вульвовагинальная атрофия [10].

При опросе 500 женщин в исследовании VIVA (Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes) 48% респонденток отмечали те или иные дискомфортные ощущения во влагалище. Наиболее распространенными симптомами были сухость влагалища и боль во время полового акта, последствиями которых стали:

- общее негативное влияние на качество жизни (80%);
- нежелание сексуальной близости (75%);
- ощущение меньшей сексуальности (68%);
- ощущение старости (36%);
- негативные последствия для брака/отношений (33%);
- снижение самооценки (26%) [11, 12].

Симптомы ГУМС могут предшествовать формированию его гистоморфологических признаков, что является важной концепцией при анализе распространенности, ценности ранней диагностики и лечения, основанных на проблемах пациента, а не на результатах осмотра. При осмотре достоверными признаками атрофии слизистой вульвы и влагалища являются истончение эпителия, уменьшение вагинальной складчатости, побледнение, наличие петехиальных кровоизлияний, признаков воспаления. Кроме того, снижается секреторная активность бартолиниевых желез, эластичность слизистых и подкожно-жировой клетчатки. Гистоморфологически при вульвовагинальной атрофии увеличивается количество парабазальных и промежуточных (незрелых) клеток, а количество зрелых поверхностных клеток уменьшается или отсутствует [13].

Микробиота влагалища также подвержена возрастным гормональным изменениям. Сообщество вагинальных бактерий у женщин в постменопаузе имеет много общего

● **Таблица.** Симптомы вагинальной и цистоуретральной атрофии

● **Table.** Symptoms of vaginal and cystourethral atrophy

Симптом вагинальной атрофии	Симптом расстройства мочеиспускания
Сухость, зуд, жжение во влагалище	Поллакиурия (мочеиспускание более 8 раз в сутки)
Диспареуния	Ноктурия (более одного эпизода мочеиспускания за ночь)
Рецидивирующие выделения из влагалища	Ургентные позывы к мочеиспусканию
Контактные кровянистые выделения	Ургентное недержание мочи
Опущение стенок влагалища	Стрессовое недержание мочи
Сексуальные нарушения	Рецидивирующие инфекции мочевых путей

с таковым у женщин репродуктивного возраста с бактериальным вагинозом: высокий уровень pH и микробного разнообразия, патологическая оценка результатов микроскопии по Граму. Однако у многих женщин с ГУМС эти аномалии отражают снижение количества лактобацилл, а не увеличение распространенности условно-патогенных микроорганизмов. Локальная/системная терапия эстрогенами ассоциирована с количественными изменениями вагинальных лактоморфотипов. Поэтому для многих женщин в постменопаузе оптимальным подходом к созданию здорового микробного сообщества влагалища является не антибактериальная терапия (как при бактериальном вагинозе), а локальная терапия эстрогенами [14].

В отличие от вазомоторных симптомов, которые со временем обычно регрессируют, симптомы ГУМС характеризуются устойчивым прогрессированием. Несмотря на высокую распространенность, только каждая вторая пациентка с симптомами ГУМС обращается за помощью или получает соответствующее лечение [9].

КОРРЕКЦИЯ ГЕНITOУРИНАРНЫХ НАРУШЕНИЙ

Существует широкий спектр терапевтических возможностей, которые позволяют облегчить тяжесть симптомов ГУМС.

К нефармакологическим методам коррекции симптомов ГУМС можно отнести:

- оптимизацию образа жизни/питания;
- психотерапию;
- тренировку мышц тазового дна;
- применение лазера;
- физиотерапию.

Фармакологические негормональные методы включают использование:

- лубрикантов (на водной, силиконовой или масляной основе);
- увлажняющих средств;
- антимускариновых препаратов / агонистов β_2 -адреноблокаторов (для коррекции расстройств мочеиспускания).

Негормональная терапия обеспечивает достаточное облегчение симптомов ГУМС у женщин с легкой степенью тяжести.

В состав гормональных средств могут входить:

- эстрадиол и его эфиры,
- эстриол,
- конъюгированные эстрогены,
- эстрон,
- тестостерон,
- дегидроэпиандростерон.

Для коррекции диспареунии умеренной и тяжелой степени экспертами FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство по лекарственным средствам) был одобрен оспемифен* – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов [15].

Заместительная гормональная терапия наиболее патогенетически обоснована и является эффективным методом коррекции симптомов ГУМС умеренной и тяжелой степени. При наличии других менопаузальных расстройств необходимо рассмотреть системную менопаузальную гормональную терапию, которая должна соответствовать принципам минимально эффективных доз. Выбор терапии зависит от тяжести симптомов, оценки эффективности/безопасности планируемого лечения и предпочтений пациента. Коррекцию симптомов ГУМС необходимо начинать с рекомендаций по использованию лубрикантов и увлажняющих средств. При неэффективности последних следует рассмотреть возможность назначения локальной терапии эстрогенами, отличающимися большей эффективностью. Минимальная абсорбция в сосудистое русло позволяет назначать локальные эстрогены пациенткам с преимущественными мочеполовыми проблемами или имеющими противопоказания к системной менопаузальной гормональной терапии или в сочетании с ней [5].

Субъективные эффекты терапии оцениваются согласно сообщениям пациенток об уменьшении диспареунии, сухости влагалища, мочевых симптомов, а также на основании результатов гинекологического осмотра (состояние вульвовагинальных тканей). Объективные результаты включают:

- снижение pH влагалища;
- увеличение титра лактобацилл;
- снижение титра условно-патогенной флоры;
- увеличение индекса созревания эпителия влагалища (в норме 65% и более поверхностных клеток);
- удовлетворительную кольпоскопическую картину (утолщение слизистой оболочки, равномерная окраска раствором Люголя и т. д.);
- увеличение индекса вагинального здоровья.

Диагностика проблем мочеиспускания проводится с помощью дневников, функциональных проб (Вальсальвы и кашлевой) и комплексного уродинамического исследования [16, 17].

ЭСТРОГЕНЫ В КОРРЕКЦИИ ГЕНITOУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

Из трех типов эстрогенов (эстрон (E1), эстрадиол (E2), эстриол (E3)) наибольшую популярность приобрел эстриол. Его короткий период полувыведения и низкая системная активность (по сравнению с эстрадиолом) обеспечивает стимуляцию пролиферации эпителия влагалища и уретелия мочевыводящих путей без негативного влияния на эндометрий (не требуется назначение гестагенов) и молочные железы без риска сердечно-сосудистых событий. В Российской Федерации доступны две формы выпуска микронизированного эстриола для персонализированного подбора терапии ГУМС (Овестин, ASPEN BAD OLDESLOE, GmbH, Германия): в форме вагинального крема (1 мг/г, 15 г с калиброванным аппликатором) и суппозиториев (0,5 мг). Локальная терапия эстриолом характеризуется более благоприятным профилем безопасности,

*Не зарегистрирован в Российской Федерации.

чем системная гормональная терапия, поскольку используемые дозы эстрогена значительно ниже [17]. Абсорбция эстриола из стенки влагалища осуществляется дозозависимым образом, и в целом уровни эстрогена в сыворотке остаются в постменопаузальном диапазоне. Уменьшение симптомов ГУМС при использовании гормональной терапии достигается, как правило, уже через месяц. Поддерживающая терапия со снижением дозы и кратности приема после периода насыщения позволяет снизить риск рецидивов [5].

В целом можно отметить ряд преимуществ локальной терапии эстрогенами:

- более эффективное купирование симптомов ГУМС (объективно/субъективно), при системном использовании;
- минимум нежелательных эффектов (на эндометрий, молочные железы, свертываемость крови);
- низкая гормональная нагрузка;
- отсутствие эффекта первого прохождения через печень;
- без ограничений по возрасту и длительности использования.

Женщинам, использующим вагинальный пессарий для коррекции маточно-влагалищного пролапса, часто рекомендуют использовать локальную терапию эстрогенами с целью облегчения его эксплуатации и снижения риска потенциальных осложнений (патологические выделения и эрозии стенок влагалища) [18].

Терапия эстриолом сопровождается улучшением всех симптомов ГУМС, включая вагинальные симптомы, диспареунию, императивные позывы, учащенное мочеиспускание, никтурию и стрессовое недержание мочи. Кроме того, пациентки отмечают улучшение оценки качества жизни и сексуального здоровья [19].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 54 года, наблюдается в отделении гинекологической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова с 51 года. В 2019 г. обратилась с жалобами на непроизвольное выделение мочи при легкой ходьбе, поднятии тяжести, кашле и чихании, частые позывы к мочеиспусканию (даже при неполном мочевом пузыре), ощущение сухости во влагалище и невозможности жить полноценной половой жизнью.

Из анамнеза: с 45 лет периодические задержки менструации до 10–30 дней. К 50 годам задержки менструации увеличились до 4 мес. По рекомендации врача женской консультации принимала курсы дюфастона для закономерной менструальноподобной реакции.

Соматический анамнез: тенденция к повышению артериального давления только в стрессовых ситуациях до 145/90 мм рт. ст. Принимает коринфар 10 мг под язык. Хронический холецистит, венозная недостаточность, хронический аутоиммунный тиреоидит (медикаментозный эутиреоз – L-тироксин 25 мкг/сут).

Наследственный анамнез: у матери рак почки после 50 лет, у отца инсульт в 57 лет с летальным исходом.

Гинекологический анамнез: менструация с 13 лет, установилась сразу, через 28 по 6 дней, умеренные по обильности и безболезненные. Последняя менструация в 50 лет. Своевременные самопроизвольные роды в 28 лет и 32 года, 1 искусственное прерывание беременности. Рост 167 см, масса тела 82 кг, индекс массы тела 29,4 кг/м² (избыточная масса тела).

Результаты обследований:

- 1) клинический анализ крови: показатели в пределах референсных значений;
 - 2) биохимический анализ крови: холестерин 6,4 ммоль/л (3,0–6,0);
 - 3) развернутая гемостазиограмма с D-димерами: изокоагуляция;
 - 4) маммография: остаточные явления фиброзно-кистозной мастопатии, Bi-RADS 2 справа и слева;
 - 5) ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (постменопауза 4 года): матка 44 × 56 × 48 мм, 3 интерстициально-субсерозных миоматозных узла от 7 до 21 мм, эхогенность срединной маточной структуры (М-ЭХО) 2 мм, миометрий неоднородный, яичники без фолликулов;
 - 6) онкоцитология шейки матки и стенки влагалища: атрофический тип мазка, превалируют парабазальные клетки в мазке;
 - 7) индекс созревания эпителия влагалища – 53%;
 - 8) рН-метрия содержимого влагалища – 5,8;
 - 9) индекс вагинального здоровья (влажность, объем вагинального секрета, эластичность и целостность слизистых влагалища, рН-секрета влагалища) – 2 балла (выраженная атрофия);
 - 10) полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения микробиоценоза влагалища: лактобактерии – 10², условно-патогенная флора – 10²;
 - 11) осмотр *per vaginum*: наружные половые органы развиты правильно. Слизистая влагалища тонкая, атрофичная. Имеется незначительное опущение передней стенки влагалища. Кашлевая проба слабо положительная. Влагалище емкое. Шейка матки в зеркалах слажена, чистая. Тело матки в положении *anteflexio*, нормальных размеров, отдельно миоматозные узлы не пальпируются, плотное, безболезненное. Придатки матки не пальпируются. Выделения белые, густые.
- Диагноз: Постменопауза 4 года. ГУМС. Смешанная форма недержания мочи (средней степени тяжести). Множественная миома матки небольших размеров. Аденомиоз. Несостоятельность мышц тазового дна. Цистоцеле. Эссенциальная артериальная гипертензия. Хронический аутоиммунный тиреоидит. Медикаментозный эутиреоз. Отягощенный онкологический анамнез по материнской линии. Ожирение I ст. Дислипидемия. Фиброзно-кистозная мастопатия (Bi-RADS 2).
- Назначения:
- 1) крем с эстриолом (Овестин) по 1 дозе ежедневно, 1 месяц. Затем по 1 дозе × 2 раза в неделю;
 - 2) рекомендации по интимной гигиене;
 - 3) упражнения Кегеля;
 - 4) повторная явка через 3 мес.

Явка на прием через 3 месяца использования эстриола:

1) УЗИ органов малого таза: без изменений, М-ЭХО 2 мм, яичники без фолликулов, роста миоматозных узлов не отмечено;

2) гемостазиограмма на фоне локальной терапии эстриолом – изокоагуляция;

3) осмотр *per vaginum*: наружные половые органы развиты правильно. Слизистая влагалища тонкая, несколько атрофичная. Имеется незначительное опущение передней стенки влагалища. Кашлевая проба отрицательная. Влагалище емкое. Шейка матки в зеркалах сглажена, чистая. Тело матки в положении *anteflexio*, нормальных размеров, плотное, безболезненное. Отдельно миоматозные узлы не пальпируются. Придатки матки не пальпируются. Выделения светлые;

4) онкоцитология шейки матки и стенки влагалища: атипических клеток не обнаружено, превалируют поверхностные клетки в мазке;

5) индекс созревания эпителия влагалища – 67%;

6) рН-метрия содержимого влагалища – 4,5;

7) индекс вагинального здоровья – 3 балла (умеренная атрофия);

8) ПЦР для определения микробиоценоза влагалища: лактобактерии – 10^6 , условно-патогенная флора – 10^6 .

Пациентка полностью удовлетворена гормональной терапией. Отмечает значимое улучшение общего качества жизни и качества сексуальной жизни, купирование сухости во влагалище, прекращение непроизвольной потери мочи при ходьбе, урежение случаев непроизвольной потери мочи при кашле/чихании и позывов к мочеиспусканию. Настроена пролонгировать гормональную терапию.

Рекомендовано:

- продолжить терапию эстриолом (крем) в поддерживающем режиме: 0,5 мг 2 раза в неделю интравагинально на ночь в течение года;
- упражнения Кегеля;
- повторная явка через 1 год.

Явка на прием через 1 год использования эстриола:

1) УЗИ органов малого таза: без изменений;

2) осмотр *per vaginum*: без изменений;

3) онкоцитология шейки матки и стенки влагалища: атипических клеток не обнаружено, превалируют поверхностные клетки в мазке;

4) индекс созревания эпителия влагалища – 69%;

5) рН-метрия содержимого влагалища – 4,7;

6) индекс вагинального здоровья – 4 балла (незначительная атрофия);

7) ПЦР для определения микробиоценоза влагалища: лактобактерии – 10^6 , условно-патогенная флора – 10^6 .

Пациентка настроена пролонгировать локальную гормональную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин ГУМС официально признан рядом научных сообществ, занимающихся проблемами менопаузы. Развитие ГУМС является основополагающим признаком старения репродуктивной системы и дефицита эстрогенов. Экспертами Всемирной организации здравоохранения для ГУМС разработаны отдельные позиции в клинических рекомендациях. Систематический контроль доказательной базы позволяет обеспечить оптимизацию стратегий ухода за женщинами в пери- и постменопаузальном периоде. В настоящее время доступны различные терапевтические подходы, которые можно применить с целью лечения, профилактики рецидивов симптомов ГУМС и улучшения качества жизни женщин в постменопаузе. Однако локальная терапия эстрогенами является золотым стандартом и лидирует по эффективности среди фармакологических методов коррекции симптомов ГУМС.

Овестин – единственный оригинальный препарат, содержащий микронизированный эстриол в дозе 0,5 мг для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих путей. Препарат предпочтителен для долговременной терапии ГУМС без ограничения длительности его использования. Микронизированный эстриол (Овестин) стабилизирует кровоток в урогенитальных тканях, индуцируя нормальную пролиферацию и выработку слизи, восстанавливает биоценоз влагалища с преобладанием лактобацилл и снижением рН влагалища. Локальная терапия эстриолом также снижает риск развития проблем с мочеиспусканием и продлевает интервал между обострениями вульвовагинальных инфекций в период климактерия. В Российской Федерации препараты, содержащие в своем составе эстриол, отнесены к рекомендованным средствам коррекции симптомов ГУМС с благоприятным профилем безопасности.



Поступила / Received 09.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2022

Принята в печать / Accepted 05.09.2022

Список литературы / References

1. Nappi R.E., Palacios S., Bruyniks N., Particco M., Panay N. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001260>.
2. Shifren J.L. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(3):508–516. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000380>.
3. Johnston S., Bouchard C., Fortier M., Wolfman W. Guideline No. 422b: Menopause and Genitourinary Health. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43(11):1301–1307.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.09.001>.
4. Griebling T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(6):630–635. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31823b8983>.
5. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–992. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
6. Maciejewska-Jeske M., Szeliga A., Męczekalski B. Consequences of premature ovarian insufficiency on women's sexual health. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(3):127–130. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.78557>.
7. Kershaw V., Jha S. Female sexual dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2022;24:12–23. <https://doi.org/10.1111/tog.12778>.
8. Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M., Maamari R., Nappi R.E. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey – Canadian cohort. *Menopause Int*. 2013;19(1):20–27. <https://doi.org/10.1258/mi.2012.012034>.

9. Krychman M., Graham S., Bernick B., Mirkin S., Kingsberg S.A. The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. *J Sex Med.* 2017;14(3):425–433. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.011>.
10. Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., Particco M., Panay N. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric.* 2018;21(3):286–291. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>.
11. Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric.* 2012;15(1):36–44. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.647840>.
12. Simon J.A., Kokot-Kierepa M., Goldstein J., Nappi R.E. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause.* 2013;20(10):1043–1048. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e318287342d>.
13. Lumbanraja I.L., Siregar M.F.G. Association of Vaginal Maturation Index and Vaginal pH with the Most Bothersome Symptoms of Genitourinary Syndrome of Menopause. *J South Asian Fed Obstet Gynecol.* 2021;13(5):288–291. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1950>.
14. Gliniewicz K., Schneider G.M., Ridenhour BJ., Williams CJ., Song Y., Farage M.A. et al. Comparison of the Vaginal Microbiomes of Premenopausal and Postmenopausal Women. *Front Microbiol.* 2019;10:193. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00193>.
15. Cagnacci A., Xholli A., Venier M. Ospemifene in the Management of Vulvar and Vaginal Atrophy: Focus on the Assessment of Patient Acceptability and Ease of Use. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:55–62. <https://doi.org/10.2147/PPA.S203614>.
16. Mitchell C.M., Srinivasan S., Plantinga A., Wu M.C., Reed S.D., Guthrie K.A. et al. Associations between improvement in genitourinary symptoms of menopause and changes in the vaginal ecosystem. *Menopause.* 2018;25(5):500–507. <https://doi.org/10.1097/GME.00000000000001037>.
17. Lindau S.T., Duke A., Gavrilova N., Hoffmann J.N., Schumm L.P., McClintock M.K. Prevalence and correlates of vaginal estrogenization in postmenopausal women in the United States. *Menopause.* 2017;24(5):536–545. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000787>.
18. Dessie S.G., Armstrong K., Modest A.M., Hacker M.R., Hota L.S. Effect of vaginal estrogen on pessary use. *Int Urogynecol J.* 2016;27(9):1423–1429. <https://doi.org/10.1007/s00192-016-3000-1>.
19. Hirschberg A.L., Bitzer J., Cano A., Ceausu I., Chedraui P., Durmusoglu F. et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2021;148:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com

Комплексная терапия рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин

Е.И. Ермакова, <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>, ermakova.health@mail.ru

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

Резюме

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (РИМП) встречаются в 10–15% случаев у женщин репродуктивного возраста и в 20% случаев у женщин в менопаузе и оказывают крайне негативное влияние на качество жизни. Инфекции мочевых путей (ИМП) составляют около 40% всех внутрибольничных инфекций и 50% бактериальных инфекций, которые приводят к длительной госпитализации. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев острого цистита. Из-за высокой распространенности ИМП представляют собой экономическую проблему. Клинически ИМП чаще проявляются в виде острого уретрита или цистита. Антибиотикотерапия является основополагающим методом лечения РИМП, но имеет ряд негативных последствий. Устойчивость к противомикробным препаратам представляет собой колоссальную проблему и серьезную угрозу для глобального здравоохранения, что побуждает к поиску альтернативных стратегий. Природные antimикробные пептиды привлекают внимание исследователей и клиницистов своим широким терапевтическим потенциалом в отношении бактерий, вирусов и устойчивых внутриклеточных бактериальных сообществ (биопленок). В данном обзоре подробно описаны этиология, классификация, методы диагностики и терапии РИМП. Представлены мировые данные, раскрывающие механизмы действия antimикробных пептидов. Обсуждаются коммерчески доступные противомикробные препараты на основе пептидов и их эффективность на основании проведенных клинических исследований. Показано, что разработка новых стратегий борьбы с бактериальными инфекциями, в частности применение препаратов на основе antimикробных пептидов и их производных имеет огромное практическое значение с точки зрения борьбы с множественной лекарственной устойчивостью возбудителей и повышения эффективности лечения рецидивирующих инфекционных процессов.

Ключевые слова: уретрит, цистит, посткоитальный цистит, уровагинальная атрофия, антибиотикорезистентность, биопленки, antimикробные природные пептиды

Для цитирования: Ермакова Е.И. Комплексная терапия рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин.

Медицинский совет. 2022;16(16):143–149. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-143-149>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Complex therapy of recurrent urinary infections

Елена И. Ермакова, <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>, ermakova.health@mail.ru

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

Abstract

Recurrent urinary tract infections (RUTI) occur in 10–15% of women of reproductive age and in 20% of menopausal women and have an extremely negative impact on quality of life. Urinary tract infections (UTIs) account for about 40% of all hospital-acquired infections and 50% of bacterial infections resulting in long-term hospitalisation. In Russia, 26–36 million cases of acute cystitis are reported each year. Because of its high prevalence, UTI is an economic problem. Clinically, UTI is more often manifested as acute urethritis or cystitis. Antibiotic therapy is a fundamental treatment for RUTI, but has a number of negative consequences. Antimicrobial resistance is an enormous challenge and a serious threat to global health, prompting the search for alternative strategies. Natural antimicrobial peptides have attracted the attention of researchers and clinicians for their broad therapeutic potential against bacteria, viruses and resistant intracellular bacterial communities (biofilms). This review details the etiology, classification, diagnosis and therapy of RUTI. Global data revealing the mechanisms of action of antimicrobial peptides is presented. Commercially available peptide-based antimicrobials and their efficacy based on clinical trials are discussed. The development of new strategies to combat bacterial infections, in particular the use of drugs based on antimicrobial peptides and their derivatives, has been shown to be of great practical importance in terms of combating multidrug-resistant pathogens and increasing the effectiveness of treatment of recurrent infections.

Keywords: urethritis, cystitis, postcoital cystitis, vaginal atrophy, antibiotic resistance, biofilms, antimicrobial natural peptides

For citation: Ермакова Е.И. Complex therapy of recurrent urinary infections. *Медицинский Совет.* 2022;16(16):143–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-143-149>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из самых распространенных заболеваний в мире и встречаются более чем у 50% женщин в течение жизни, причем почти у трети из них наблюдается рецидив ИМП в течение 6–12 мес. [1]. ИМП составляют около 40% всех внутрибольничных инфекций и 50% – бактериальных инфекций, которые приводят к длительной госпитализации [2]. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев острого цистита [3]. Из-за высокой распространенности ИМП представляют собой экономическую проблему. Так, в Соединенных Штатах Америки около 11 млн человек в год лечатся от ИМП, что обходится бюджету страны примерно в 6 млрд долл. [4].

Клинически ИМП чаще проявляются в виде острого уретрита или цистита. Если обострения цистита повторяются ≥ 3 раз в течение 12 мес. или ≥ 2 раз в течение 6 мес., то говорят о рецидивирующих инфекциях мочевых путей (РИМП) [5]. Наиболее значимыми факторами риска развития РИМП у женщин являются:

- дистопия уретры (врожденное низкое расположение наружного отверстия уретры),
- цисто- и ректоцеле,
- недержание мочи и кала,
- эстрогенный дефицит и развитие атрофических процессов в урогенитальном тракте [6–8].

РИМП, по данным разных авторов, встречаются в 10–15% случаев у женщин репродуктивного возраста и в 20% случаев у женщин в менопаузе и оказывают крайне негативное влияние на качество жизни, трудоспособность и сексуальную активность [1, 9].

Внебольничные или внутрибольничные ИМП также классифицируются на осложненные и неосложненные. Осложненные ИМП требуют длительной терапии и возникают у пациентов с почечной недостаточностью, аномалиями развития мочевыводящих путей, хроническим обструктивным синдромом и задержкой мочи, различными осложнениями после оперативных вмешательств на мочеполовых органах. Осложненные ИМП также могут быть связаны с иммуносупрессией и постоянным использованием уретрального катетера. Эта категория ИМП повышает риск хронических и/или рецидивирующих инфекций [10].

ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫДОВЯЩИХ ПУТЕЙ

Причиной возникновения острого уретрита или цистита в большинстве случаев являются бактерии, реже вирусы и грибы. Бактерии, принадлежащие к *Enterobacteriaceae*, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, а также *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* и т. д. могут вызывать ИМП [11]. Однако среди всех видов бактерий-возбудителей ИМП наиболее часто выделяются уропатогенные штаммы *Escherichia coli*. На долю кишечной палочки приходится около 70–80% неосложненных

ИМП, 90% – внебольничных инфекций и 50% – внутрибольничных инфекций [4, 12].

Внедрению и колонизации мочевых путей уропатогенами препятствует ряд защитных факторов [13]:

- акт мочеиспускания, т.е. механический вымывающий эффект мочи;
- наличие мукополисахаридного слоя на слизистой оболочке мочевого пузыря;
- продукция антимикробных пептидов слизистой оболочки мочевого пузыря;
- низкий pH мочи и высокая осмолярность;
- наличие IgA в моче.

Адгезия микроорганизмов к уроэпителиальным клеткам возможна вследствие разрушения или изменения защитного мукополисахаридного слоя, нарушения кровообращения в стенке мочевого пузыря, изменения функциональной активности уретелия, снижения локального иммунитета и выработки антимикробных пептидов [13, 14].

Уропатогенная кишечная палочка проникает в систему мочевыводящих путей и колонизирует periuretrальную область и уретру. Затем бактерии достигают мочевого пузыря и прикрепляются к поверхностному эпителию с помощью фимбриальных и нефимбриальных адгезинов [4]. Адгезивные бактерии могут интернализоваться в уроэпителиальные фасеточные клетки, а затем проникать в цитоплазму, размножаться и образовывать устойчивые внутриклеточные бактериальные сообщества, называемые биопленками [2]. Иммунная система хозяина удаляет часть биопленок путем отшелушивания фасеточных клеток и выделения их с мочой, но оставшиеся бактерии могут существовать внутри биопленок длительное время, проявляя устойчивость к иммунным механизмам и антибактериальным агентам [15]. При благоприятных условиях уропатогены выходят из биопленки, переходят в подвижную форму и диссеминируют в просвет мочевого пузыря, вызывая очередное обострение ИМП.

Диагностика РИМП основывается на совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. Основным клиническим симптомом острого цистита/уретрита является дизурия, встречающаяся у 90% пациентов [16]. Кроме того, женщины могут предъявлять жалобы на частые и ургентные позывы на мочеиспускание, боли и дискомфорт в области уретры и надлобковой области, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, гематурию, неприятный запах мочи [17].

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ 2021 г. «Цистит у женщин», всем пациентам при осложненном или рецидивирующем цистите рекомендовано выполнение общего (клинического) анализа мочи для выявления признаков воспаления мочевых путей и микробиологического исследования мочи для определения уропатогена и его чувствительности к антибактериальным препаратам. Женщинам с рецидивирующим (хроническим) циститом старше 40 лет с факторами риска мочекаменной болезни, интерстициального цистита или рака мочевого пузыря рекомендуется проведение УЗИ мочевого пузыря и цистоскопии [13].

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Лечение РИМП у женщин требует длительного времени и иногда командного междисциплинарного подхода.

Пациенткам с подтвержденным диагнозом РИМП в острой фазе рекомендовано применение антибактериальной терапии. Выбор препаратов осуществляется на основании результатов посевов с учетом чувствительности уропатогена. При невозможности проведения культурального исследования или при выраженной клинической картине выбор антибиотика проводится эмпирически с учетом наиболее распространенных возбудителей ИМП [18].

В соответствии с общеевропейскими и российскими клиническими рекомендациями в качестве первой линии для лечения острого неосложненного цистита рекомендуются следующие противомикробные препараты (табл.): нитрофурантоин (фуразидин), фосфомицин трометамол [13, 19].

Пациентам с неосложненным циститом не рекомендуется назначение антибиотиков группы хинолонов (фторхинолонов) из-за высокого уровня резистентных штаммов микроорганизмов, селекции мультирезистентных патогенов, повышенного риска *Clostridium difficile*-ассоциированного колита, а также из-за большого числа серьезных нежелательных побочных действий препаратов этой группы [13, 19].

Кроме того, женщинам с неосложненным циститом не рекомендуется назначение ампициллина, амоксициллина, ко-тримоксазола из-за высокого уровня резистентных к ним уропатогенов, в частности кишечной палочки [13].

Однако лечение пациенток с РИМП заключается не только в купировании острых симптомов. Основной целью в лечении пациентов с хроническими циститами является профилактика рецидивов [20]. Нередко для предупреждения обострений применяют антибактериальные препараты в низких дозах ежедневно или постконтактно длительное время (до 6–12 мес.), что приводит к крайне негативным последствиям [21, 22].

Одной из главных проблем в последние десятилетия является появление возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что в конечном

итоге приводит к неэффективности антибактериальных препаратов, увеличению сроков госпитализации и повышению стоимости лечения. В систематическом обзоре J. Tenney и др. [23] проанализировали опубликованные данные 25 исследований, включающих 31 284 пациента с подтвержденным диагнозом РИМП для определения факторов риска МЛУ выделенных уропатогенов. Авторы показали, что предыдущее лечение антибиотиками, применявшиеся от 2 до 365 дней назад, было наиболее часто выявляемым фактором риска. Результаты исследования, полученные M. Sek и др. [24], продемонстрировали прямую корреляцию между частым использованием антибиотиков широкого спектра действия и повышенной устойчивостью бактерий к противомикробным препаратам. Авторы также отметили, что профилактическое лечение антибиотиками урологических больных чаще всего проводилось в Азии, Африке и Латинской Америке (86, 85 и 84% соответственно), в связи с чем устойчивость возбудителей ИМП к антибиотикам в данных регионах наиболее высокая (рис. 1).

Бактерии используют несколько механизмов для развития резистентности к антибактериальным препаратам [15]:

1) Мутации, приводящие к появлению новых механизмов устойчивости к антибиотикам (выработка ферментов, лизирующих антибиотики, модификация молекулы-)

● **Рисунок 1.** Устойчивость возбудителей ИМП к антибиотикам в развитых и развивающихся странах (адаптировано [15])

● **Figure 1.** Antibiotic resistance of UTI pathogens in developed and developing countries (adapted from [15])



● **Таблица.** Рекомендуемые краткосрочные курсы антибактериального лечения неосложненного цистита у женщин (стандартная группа) [13, 19]

● **Table.** Recommended short-course antibiotic treatment for uncomplicated cystitis in women (standard group) [13, 19]

Субстанция	Дневная доза	Длительность, дни	Уровень эрадикации S-патоген	Чувствительность	Коллатеральный эффект	Безопасность/НПР
Антибиотики должны предпочтительно применяться при остром цистите						
Фосфомицина трометамол	3 000 мг 1 раз в день	1	++	+++	+++	+++
Фуразидин	100 мг 3 раза в день	5	++	+++	+++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 4 раза в день	7	+++	+++	+++	++

Примечание. ++ – высокий; +++ – умеренный уровень.

мишени действия антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюксные помпы), изменение проницаемости внешней мембраны и т. д.).

2) Образование биопленок, устойчивых к антибиотикам.

Мутации в бактериальных популяциях происходят случайно и относительно медленно. Более быстрая форма устойчивости к антибиотикам возникает при горизонтальном переносе генов. Бактерии могут приобретать генетический материал от соседних устойчивых видов и включать мутантные гены в свой собственный геном [25]. Приблизительно 20% генома *Escherichia coli* было изменено с течением времени посредством горизонтального переноса генов [26]. Например, устойчивость к бета-лактамам (всем пенициллинам, цефалоспоринам и монобактамам) связана с продукцией различных типов ферментов бета-лактамаз, которые гидролизуют антибиотики и делают их неэффективными. Модификации бактериальных геномов посредством горизонтального переноса генов обычно наблюдаются в сообществах биопленок, в которых бактериальная коммуникация необходима для их выживания [26].

Лечение антибиотиками может иметь эффект в отношении бактерий в планктонной фазе, которые высвобождаются биопленкой (рис. 2) и являются причиной инфекционных обострений, но не в состоянии устраниć устойчивое бактериальное сообщество, которое в ней содержится [27].

В связи с глобальной проблемой антибиотикорезистентности, в настоящее время необходимо создание новых соединений антибиотиков и внедрение новых стратегий борьбы с бактериальными инфекциями.

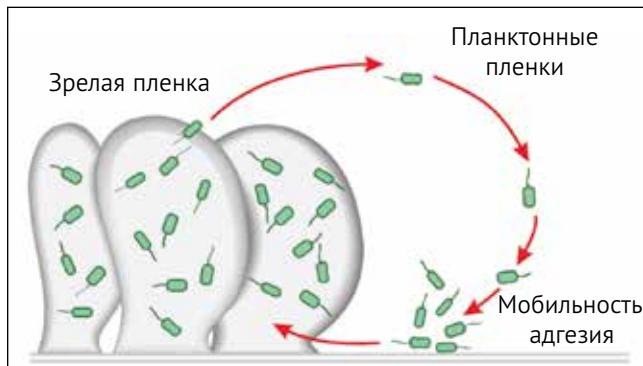
В этом плане внимание ученых привлекают антимикробные пептиды и их производные как инновационный класс бактерицидных препаратов с большим клиническим потенциалом.

АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ

Антимикробные пептиды (АП) были идентифицированы во всех сферах жизни. Поскольку у насекомых и растений нет адаптивной иммунной системы, АП являются их основной защитой от патогенных микроорганизмов [28, 29]. АП также продуцируются бактериями и другими микроорганизмами, помогая им защищать свою нишу в окружающей среде [28, 29]. Более разнообразную роль АП играют у высших эукариот, включая регуляцию путей как врожденного, так и адаптивного иммунитета [20]. Первые доказательства ведущей роли АП в системах защиты насекомых были получены в 1996 г. J.A. Hoffmann и его коллеги показали, что удаление генетического механизма синтеза антимикробных пептидов делает плодовых мух восприимчивыми к грибковым инфекциям [30, 31]. С тех пор АП были идентифицированы почти в каждом многоклеточном организме. База данных (<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>) в настоящее время содержит более 3 000 антимикробных пептидов, и предполагается, что это число будет увеличиваться в ближайшие годы.

Рисунок 2. Биопленки

Figure 2. Biofilms



Антимикробные пептиды, продуцируемые позвоночными, сгруппированы в два основных семейства: дефензины и кателицидины. В организме человека АП производятся несколькими типами клеток: нейтрофилами, макрофагами, кардиомиоцитами, лимфоцитами, кератиноцитами и эпителиальными клетками [32]. АП обычно содержат менее 100 аминокислот и в большинстве случаев включают положительно заряженные остатки (такие как лизин, аргинин и гистидин) [33]. Многие антимикробные пептиды имеют суммарный положительный заряд и поэтому называются катионными пептидами. Электростатические взаимодействия между катионными АП и анионными бактериальными мембранами приводят к нарушению мембранныго потенциала, изменению проницаемости мембран и утечке метаболитов, что в конечном итоге вызывает гибель бактериальных клеток [33]. В дополнение к своей прямой антимикробной активности АП регулируют ключевые механизмы иммунного ответа. Показано, что у позвоночных АП действуют как хемоаттрактанты для лейкоцитов, повышая активность лейкоцитов/моноцитов и экспрессию провоспалительных цитокинов [29].

Поскольку многие АП действуют на липидные компоненты клеточной мембраны бактерий, они часто проявляют противомикробную активность широкого спектра [33]. Например, дефензины человека продемонстрировали антимикробную активность в отношении бактерий (грам-положительных и грамотрицательных), грибков и вирусов, включая вирус гриппа A, адено-вирус, вирус папилломы человека и вирус простого герпеса [34].

В ряде работ показано, что АП обладают эффективностью в отношении микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью и биопленок [35]. Так, человеческий кателицидин LL-37 демонстрирует не только бактерицидное действие на возбудителей с МЛУ, но и антибиопленочную активность [36].

Многие антимикробные пептиды, созданные на основе природных пептидов и их синтетических аналогов, в настоящее время зарегистрированы и применяются в клинической практике. Например, ванкомицин, телаванцин, полимиксин В показаны для лечения тяжелых инфекционных процессов: эндокардитов, менингитов, остеомиелитов, сепсиса, а бациллазин, грамицидин и полимиксин В разработаны для местного применения [33].

АП используются во многих областях медицины: в дерматологии для лечения акне и розацеи, в офтальмологии для обработки линз, в хирургии для лечения ран, ожогов, в гинекологии и урологии для лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы [37–40].

В Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат для локального использования Суперлимф, представляющий собой комплекс природных антимикробных пептидов (в том числе один из самых сильных АП Протегрин (PG) и цитокинов – универсальных стимуляторов иммунной системы с активностью интерлейкинов (ИЛ-1, -2, -6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), трансформирующего фактора роста (ТФРр)). Естественный комплекс природных пептидов (цитокинов) разработан на кафедре иммунологии в Российском государственном медицинском университете (РГМУ). Изучение механизма действия и клинической эффективности препарата проводилось более 15 лет. Показано, что препарат обладает антибактериальным и противовирусным действием, а также стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов), активирует фагоцитоз, выработку цитокинов, индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, увеличивает активность естественных киллеров, обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию тканей¹.

Установлено, что терапия препаратом Суперлимф способствует нормализации работы факторов мукозального иммунитета за счет модулирования экспрессии генов факторов врожденного иммунитета как в клетках слизистой оболочки влагалища, так и в клетках цервикального канала, а также приводит к восстановлению микробиоценоза влагалища и повышению колонизационной резистентности слизистых [41].

Ранее проведенные клинические исследования показали эффективность препарата Суперлимф в составе комплексной терапии кольпитов и цервицитов, в том числе вирусной этиологии (ВПГ, ЦМВ, ВПЧ) [42]. Положительным результатом локального применения комплекса пептидов/цитокинов явились эффективная элиминация условных патогенов и вирусов, нормализация микробиоценоза влагалища ($18,8 \pm 6,9\%$ против $2,6 \pm 2,6\%$ группы сравнения; $p1-2 < 0,05$), быстрая регенерация эпителия слизистой шейки матки по данным контрольных кольпоскопий [42]. Согласно результатам исследования 2019 г., у 93,02% пациенток после комплексной терапии, включающей препарат Суперлимф, рецидивы хронического цервицита отсутствовали в течение года [43].

В работе, проведенной на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России показано, что эффективность комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением препарата Суперлимф статистически значимо выше по сравнению с монодеструкцией (86,7 против 64,7%). Важно отметить, что реци-

дивирование ВПЧ инфекции к 6-му мес. наблюдения выявлено лишь у 4,5% в группе Суперлимф и 23,5% у женщин после монодеструкции [44].

В недавнем проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом слепом исследовании оценена эффективность применения препарата Суперлимф в комплексном лечении хронического эндометрита (ХЭ) у пациенток с бесплодием. В исследование включены 64 пациентки в возрасте от 28 до 37 лет, которые были рандомизированы в 2 равные по составу группы. Женщинам обеих групп проводилась терапия доксициклином моногидратом, а пациентки основной группы дополнительно получали 2 курса препарата Суперлимф – по 1 свече 20 дней ректально с интервалом в 3 нед. Данные микробиологических исследований показали, что добавление локальной терапии комплексом антибактериальных пептидов и цитокинов приводит к элиминации 84,04% идентифицированных микроорганизмов из полости матки, в то время как в группе сравнения данный показатель составил 59,13% ($\chi^2 = 13,075$; $p < 0,001$). Также в основной группе статистически значимо снижалась выраженность хронического воспаления по данным иммуногистохимического исследования биоптатов из полости матки ($\chi^2 = 10,563$; $p = 0,002$) [45].

Кроме терапии воспалительных заболеваний репродуктивной системы, Суперлимф показан к применению в комплексном лечении хронических рецидивирующих неосложненных циститов у женщин.

Оценка эффективности комплексной терапии пациенток с РИМП с использованием лекарственного препарата Суперлимф проводилась ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. В проспективное рандомизированное исследование были включены 60 женщин с рецидивирующим циститом в возрасте от 18 до 50 лет. После рандомизации в 2 группы в соотношении 1 : 1 всем пациенткам проводилась антибактериальная терапия (фосфомицина трометамол 3 г), основная группа дополнительно получала 2 курса терапии суппозиториями Суперлимф ректально по 10 дней с интервалом в 30 дней. Результаты исследования показали, что комплексное лечение (антибактериальная терапия + Суперлимф® 25 ЕД) приводило к более выраженному, статистически значимому снижению клинической симптоматики и повышению качества жизни в сравнении с монотерапией фосфомицином ($p < 0,001$). Так, сумма баллов «классических» признаков (дизурия, боль, гематурия) в 1-й группе уменьшилась в 3,5 раза, во 2-й группе – в 1,7 раза, отличительных симптомов (боль в поясничной области, гнойные выделения, высокая температура) – в 5,1 и 1,9, дополнительных – в 2,1 и 1,3, а качество жизни – в 3,6 и 1,4 раза соответственно. В ходе проведенного исследования сделано заключение, что комбинированное применение антибиотиков и противомикробных пептидов увеличивает эффективность лечения пациенток с РИМП и удлиняет период ремиссии при цистите более чем на 1,5 мес. по сравнению с монотерапией антибиотиком [46].

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения СУПЕРЛИМФ® суппозитории ректальные и вагинальные 10 ЕД, 25 ЕД ЛС-001148-300921.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РИМП является одной из наиболее распространенных патологий у женщин. Частые обострения уретритов и циститов резко снижают трудоспособность, качество жизни пациенток, в том числе их сексуальную активность.

Антибиотикотерапия играет важную роль в лечении ИМП, но в последние годы подбор препаратов становится все более сложным из-за растущей резистентности уропатогенов к рутинно применяемым антибиотикам.

Осведомленность о частоте резистентности *E. coli* в данной области и установленные рекомендации по рациональной терапии антибиотиками должны иметь решающее значение при эмпирическом лечении ИМП.

Внедрение новых стратегий борьбы с бактериальными инфекциями, в частности применение препаратов на основе антимикробных пептидов и их производных имеет

огромное практическое значение с точки зрения борьбы с множественной лекарственной устойчивостью возбудителей и повышения эффективности лечения рецидивирующих инфекционных процессов.

Отечественный лекарственный препарат Суперлимф, содержащий комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов, согласно проведенным клиническим исследованиям, повышает эффективность лечения урогинекологических воспалительных заболеваний у женщин в составе комплексной терапии, способствует повышению локального иммунитета цервикального канала, влагалища и нижних мочевых путей, увеличивает колонизационную резистентность слизистых, приводит к быстрой регенерации эпителия и снижает количество последующих рецидивов.



Поступила / Received 04.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022

Принята в печать / Accepted 15.08.2022

Список литературы / References

1. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653–660. <https://doi.org/10.1038/nruol.2010.190>.
2. Aslani Karam M.R., Habibi M., Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli. *Mol Immunol*. 2019;108:56–67. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.007>.
3. Лоран О.Б., Синякова Л.А. *Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы*. 4-е изд., переработанное и дополненное. М.: МИА; 2014. 84 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007858442>.
4. Loran O.B., Sinyakova L.A. *Inflammatory diseases of the urinary system. Topical issues*. 4th ed. Moscow: MIA; 2014. 84 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007858442>.
5. Mann R., Mediati D.G., Duggin I.G., Harry E.J., Bottomley A.L. Metabolic adaptations of uropathogenic *E. coli* in the urinary tract. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:241. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00241>.
6. Haylen B.T., de Ridder D., Freeman R.M., Swift S.E., Berghmans B., Lee J. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):4–20. <https://doi.org/10.1002/nuo.20798>.
7. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;17(4):259–268. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)00350-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)00350-2).
8. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
9. Mody L., Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women. *JAMA*. 2014;311(8):844–854. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.303>.
10. 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>.
11. Zucchè M.M., Giarenis I. Review UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(5):531–540. <https://doi.org/10.1517/13543784.2016.1161024>.
12. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Терапевтический архив*. 2016;(4):100–104. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016884100-104>.
13. Perepanova T.S. The 2015 Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals. *Terapevicheskii Arkhiv*. 2016;(4):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016884100-104>.
14. Перепанова Т.С., Синякова Л.А., Локшин К.Л. *Цистит у женщин: клинические рекомендации*. М.: 2021. Режим доступа: https://cr.mnzdrav.gov.ru/recomend/14_2.
15. Perepanova T.S., Sinyakova L.A., Lokshin K.L. *Cystitis in women: clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.mnzdrav.gov.ru/recomend/14_2.
16. Apodaca G. The Uroepithelium: Not Just a Passive Barrier. *Traffic*. 2004;5(117–128. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x>.
17. Kot B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol*. 2019;68(4):403–415. <https://doi.org/10.33073/pjm-2019-048>.
18. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
19. Wagenlehner F.M., Hoyme U., Kaase M., Funfstuck R., Naber K.G., Schiemann G. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(24):415–423. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0415>.
20. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):103–120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
21. Перепанова Т.С., Синякова Л.А., Локшин К.Л. *Цистит бактериальный у взрослых: клинические рекомендации*. 2019. М.; 2019. 32 с. Режим доступа: <http://book.bsmi.uz/web/kitoblar/152370466.pdf>.
22. Perepanova T.S., Sinyakova L.A., Lokshin K.L. *Bacterial cystitis in adults: clinical guidelines*. 2019. Moscow; 2019. 32 p. (In Russ.) <http://book.bsmi.uz/web/kitoblar/152370466.pdf>.
23. Kranz J., Schmidt S., Schneidewind L. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):17–19. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.09.006>.
24. Fisher H., Oluboyede Y., Chadwick T., Abdel-Fattah M., Brennan C., Fader M. et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTiC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):957–968. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30279-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30279-2).
25. Egrot C., Dinh A., Amarenco G., Bernard L., Birgand G., Bruyere F. et al. Antibiotic prophylaxis in urodynamics: Clinical practice guidelines using a formal consensus method. *Prog Urol*. 2018;28(17):943–952. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.10.001>.
26. Tenney J., Hudson N., Alnifaify H., Li J.T.C., Fung K.H. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharm J*. 2018;26(5):678–684. <https://doi.org/10.1016/j.jps.2018.02.023>.
27. Cek M., Tandoğdu Z., Wagenlehner F., Tenke P., Naber K., Bjerklund-Johansen T.E. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients – a global perspective: results from the GPIU studies 2003–2010. *World J Urol*. 2014;32(6):1587–1594. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1218-9>.
28. Thomas C.M., Nielsen K.M. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3:711–721. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1234>.
29. Madsen J.S., Burmolle M., Hansen L.H., Sorensen S.J. The interconnection between biofilm formation and horizontal gene transfer. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(2):183–195. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00960.x>.
30. Graziottin A., Zanello P.P., D'Errico G. Recurrent cystitis and vaginitis: role of biofilms and persister cells. From pathophysiology to new therapeutic strategies. *Minerva Ginecol*. 2014;66(5):497–512. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245998/>.
31. Diamond G., Beckloff N., Weinberg A., Kisich K.O. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr Pharm Des*. 2009;15(21):2377–2392. <https://doi.org/10.2174/138161209788682325>.
32. Zhang L.J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides. *Curr Biol*. 2016;26(1):R14–R19. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.017>.
33. Lai Y., Gallo R.L. AMPed up immunity: How antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol*. 2009;30(3):131–141. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.003>.

31. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., Hoffmann J.A. The dorsal-ventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell.* 1996;86(6):973–983. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80172-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80172-5).
32. Lei J., Sun L., Huang S., Zhu C., Li P., He J. et al. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am J Transl Res.* 2019;11(7):3919–3931. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31396309/>.
33. Browne K., Chakraborty S., Chen R., Wilcox M.D., StClair Black D., Walsh W.R., Kumar N. A New Era of Antibiotics: The Clinical Potential of Antimicrobial Peptides. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7047. <https://doi.org/10.3390/ijms21197047>.
34. Janssen H., Hamill P., Hancock R.E. Peptide antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):491–511. <https://doi.org/10.1128/CMR.00056-05>.
35. Chung P.Y., Khanum R. Antimicrobial peptides as potential anti-biofilm agents against multidrug-resistant bacteria. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50(4):405–410. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.12.005>.
36. Bucki R., Leszczynska K., Namiot A., Sokolowski W. Cathelicidin LL-37: A multitask antimicrobial peptide. *Arch Immunol Ther Exp.* 2010;58(1):15–25. <https://doi.org/10.1007/s00005-009-0057-2>.
37. Ma Z., Kochergin N., Olisova O., Snarskaya E.Ma. Z Topical antimicrobial peptides in combined treatment of acne patients. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(4):1533–1538. <https://doi.org/10.1111/jocd.14300>.
38. Obuobi S., Tay H.K., Tram N.D.T., Selvarajan V., Khara J.S., Wang Y., Ee P.L.R. Obuobi S Facile and efficient encapsulation of antimicrobial peptides via crosslinked DNA nanostructures and their application in wound therapy. *J Control Release.* 2019;10(313):120–130. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.10.013>.
39. Ahmad A., Ahmad E., Rabbani G., Haque S., Arshad M., Khan R.H. Ahmad A, Identification and design of antimicrobial peptides for therapeutic applications. *Curr Protein Pept Sci.* 2012;13(3):211–223. <https://doi.org/10.2174/138920312800785076>.
40. Kuhlmann N., Nehls C., Heinbockel L., Correa W., Moll R., Gutzmann T. et al. Encapsulation and release of As pidasept peptides in polysaccharide formulation for oral application. *Eur J Pharm Sci.* 2021;11(158):105687. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105687>.
41. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Данелян С.Ж., Свитич О.А., Залесская С.А. и др. Колонизационная резистентность и напряженность факторов врожденного иммунитета слизистых влагалища у пациенток с хроническим эндометритом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;18(2):48–56. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-48-56>. Dobrokhотова Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Danelyan S.Zh., Svitich O.A., Zalesskaya S.A. et al. Resistance and levels of innate immune factors of the vaginal mucosa in patients with chronic endometritis.
42. Кореева Н.В., Доброхотова Ю.Э. Локальная цитокинотерапия в гинекологической практике (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2013;(4):21–26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemey-reproduktsii/2013/4/031025-7217201345>. Koreeva N.V., Dobrokhотова Yu.E. Topical cytokinotherapy in gynecological practice (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2013;(4):21–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemey-reproduktsii/2013/4/031025-7217201345>.
43. Хуракова А.Б., Гайдарова А.Х., Манжосова М.И., Роговская С.И. Оптимизация лечения цервицита в раннем репродуктивном возрасте с помощью локальной цитокинотерапии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;(3):48–51. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616348-51>. Khuraseva A.B., Gaidarova A.Kh., Manzhosova M.I., Rogovskaya S.I. Optimization of local cytokine therapy for cervicitis at an early reproductive age. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016;(3):48–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201616348-51>.
44. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокинотерапия 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., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in comprehensive treatment of HPV-associated cervical disease. *Gynecology.* 2019;21(1):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190284>.
45. Тапильская Н.И., Толивова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А., Глушаков Р.И., Будиловская О.В. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита у пациенток с бесплодием. *Акушерство и гинекология.* 2022;(2):91–99. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>. Tapilskaya N.I., Tolibova G.H., Savicheva A.M., Kopylova A.A., Glushakov R.I., Budilovskaya O.V. et al. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. *Akushерство и Гинекология (Russian Federation).* 2022;(2):91–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>.
46. Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А. Эффективность применения локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом. *Акушерство и гинекология.* 2019;(12):167–173. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.167-173>. Apolikhina I.A., Saidova A.S., Teterina T.A. Efficiency of local cytokine therapy used in the combination treatment of female patients with chronic cystitis. *Akushерство и Гинекология (Russian Federation).* 2019;(12):167–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.167-173>.

Информация об авторе:

Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ermakova.health@mail.ru

Information about the author:

Elena I. Ermakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ermakova.health@mail.ru

Применение ресвератрола и индол-3-карбинола в качестве антитролиферативного метода профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний

К.И. Гусаков¹, <https://orcid.org/0000-0003-3895-8225>, kigusakov@gmail.com

Н.М. Назарова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>, grab2@yandex.ru

П.Р. Абакарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

А.А. Тарапыкова², <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>, anastasiatararykova@gmail.com

И.А. Иванов¹, <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

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

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Влияние персистирующей папиллома-вирусной инфекции (ПВИ) на здоровье женщины может не только повышать риск развития рака шейки матки (РШМ), остающегося одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований, но и приводить к формированию аногенитальных кондилом. Ввиду того, что этиотропного лечения вируса папилломы человека (ВПЧ) до сих пор не существует, внимание исследователей сфокусировано на разработке принципиально новых терапевтических платформ и лекарственных средств, нацеленных на предупреждение рецидивов ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в т. ч. после хирургического лечения. Существенное антитролиферативное действие ресвератрола было продемонстрировано при различных видах рака, включая рак молочной железы, кожи, легких, поджелудочной железы и желудка. В клетках РШМ ресвератрол стимулирует апоптоз опухолевых клеток, снижает экспрессию белков E6 и E7 и повышает экспрессию белка супрессора опухоли p53. Ресвератрол оказывает супрессивное влияние на миграцию и инвазию клеток РШМ путем ингибирования транскрипционного фактора NF-кВ и AP-1-опосредованной экспрессии MMP9. Ресвератрол демонстрирует целый спектр противовоспалительных эффектов, начиная от подавления экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17 и медиаторов воспаления простагландина E2 и заканчивая подавлением образования АФК и NO. ИЗК обладает доказанной противоопухолевой эффективностью, основанной на молекулярных механизмах патологической клеточной пролиферации и опухолевой трансформации в гормонозависимых тканях, в т. ч. в клетках цервикального эпителия. Ресвератрол и индол-3-карбинол (ИЗК) обладают широким спектром изученных положительных терапевтических эффектов, способных значительно снизить вероятность развития и прогрессирования ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области.

Ключевые слова: персистирующая папиллома-вирусная инфекция, ВПЧ-ассоциированные заболевания, кондиломы, ресвератрол, индол-3-карбинол

Для цитирования: Гусаков К.И., Назарова Н.М., Абакарова П.Р., Тарапыкова А.А., Иванов И.А. Применение ресвератрола и индол-3-карбинола в качестве антитролиферативного метода профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Медицинский совет. 2022;16(16):151–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-151-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antiproliferative effects of resveratrol and indole-3-carbinol in HPV-associated diseases prevention

Kirill I. Gusakov¹, <https://orcid.org/0000-0003-3895-8225>, kigusakov@gmail.com

Niso M. Nazarova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>, grab2@yandex.ru

Patimat R. Abakarova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

Anastasia A. Tararykova², <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>, anastasiatararykova@gmail.com

Ilya A. Ivanov¹, <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

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

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The burden of persistent papillomavirus infection on public healthcare is not limited to cervical cancer (CC). At present, cervical cancer continues to be one of the most common types of cancer worldwide, although HPV also causes anogenital warts. As there is no HPV treatment available, nowadays researchers focus on the search for new therapeutic platforms, new agents for

HPV-associated diseases relapse prevention after surgical treatment. Significant anticancer effects of resveratrol have been demonstrated in a variety of cancers, including breast cancer, skin cancer, lung cancer, pancreatic cancer, and stomach cancer. In CC cells, resveratrol stimulates apoptosis of cancer cells, increases expression of HPV E6 and E7, and the expression of p53 tumor suppressor protein. Protective effects on CC cells migration and invasion is achieved by inhibiting NF-κB transcription and AP-1 mediated MMP9 expression. Resveratrol demonstrates a whole range of anti-inflammatory effects, ranging from the suppression of the pro-inflammatory cytokines IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17 expression and inflammatory mediator prostaglandin E2, to the suppression of the formation of ROS and NO. I3K has a proven antitumor efficacy based on the molecular mechanisms of pathological cell proliferation and tumor transformation in hormone-dependent tissues, including cervical epithelial cells. Resveratrol and I3K have a wide range of studied positive therapeutic effects that can significantly reduce the likelihood of development and progression of HPV-associated lesions.

Keywords: persistent papillomavirus infection, HPV-associated diseases, warts, resveratrol, indole-3-carbinol

For citation: Gusakov K.I., Nazarova N.M., Abakarova P.R., Tararykova A.A., Ivanov I.A. Antiproliferative effects of resveratrol and indole-3-carbinol in HPV-associated diseases prevention. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):151–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-151-159>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из наиболее распространенных видов онкозаболеваний у женщин во всем мире. Ежегодно регистрируется более 529 тыс. новых случаев и более 275 тыс. летальных исходов [1, 2]. Особого внимания заслуживает то, что заболеваемость РШМ между развитыми и менее развитыми странами распределена непропорционально [2]. Благодаря расширению охвата населения скринингом и государственным программам вакцинации от ВПЧ показатели заболеваемости и смертности от РШМ в развитых странах постепенно снижаются. В развивающихся странах наблюдается тенденция роста заболеваемости и смертности от РШМ, особенно у молодых женщин, в частности, в Китае РШМ в настоящее время на втором месте по встречаемости и на третьем по летальности у женщин в возрасте от 15 до 44 лет [3]. В Индии РШМ также находится на втором месте по встречаемости среди женщин: ежегодно в Индии более 77 тыс. женщин умирают от РШМ, что составляет примерно четверть от всех летальных случаев РШМ в мире [4].

В России ежегодно выявляется более 15 тыс. случаев РШМ, статистически он уступает только раку тела матки и молочной железы [5]. С 2009 по 2019 г. прирост заболеваемости РШМ в России составил 22,26%, а среднегодовой темп прироста составлял 1,98%. В 2020 г. впервые за 20 лет заболеваемость РШМ в России снизилась и составила 19,75 на 100 тыс. женщин, а среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,27%, тогда как в последнее десятилетие среднегодовой прирост не снижался до цифр ниже 2% [5].

Широко известно, что ВПЧ-инфекция является наиболее значимым этиологическим фактором развития РШМ. Эпидемиологические исследования показывают, что ВПЧ может определяться у 80% сексуально активных женщин [6]. В большинстве случаев иммунитет справляется с инфекцией самостоятельно в течение одного года, однако в некоторых случаях возникает

персистенция папиллома-вирусной инфекции (ПВИ). Вирусы папилломы человека представляют собой большое семейство с систематической классификацией пяти родов (α , β , γ , μ и ν), 48 видов и 206 типов [7, pp. 64; 8]. Способность конкретных типов ВПЧ вызывать рак шейки матки различна, основываясь на этом, Международное агентство по изучению рака (IARC) составило собственную классификацию ВПЧ: 12 ВПЧ канцерогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) группы IARC 1, 2A – вероятно, канцерогенные (68-й тип), возможно, канцерогенные типы (26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97; группа IARC 2B) и другие типы низкого риска (ВПЧ 6, 11, 42, 44; группа IARC 3) [8]. Среди ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) на 16-й тип приходится более половины случаев РШМ в мире, в то время как на 18-й тип – 16,5% [7].

В настоящее время не существует эффективного лечения персистенции ВПЧ. Профилактика РШМ подразделяется на первичную – вакцинацию от ВПЧ – и вторичную – скрининг. Скрининг РШМ отвечает всем необходимым требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [9]. Массовый скрининг обосновывается не только широкой распространностью РШМ, но и значительными трудностями терапии и высокой смертностью. Скрининг нацелен в первую очередь на выявление преинвазивного или раннего инвазивного заболевания, что позволяет проводить существенно более эффективное и одновременно менее травматичное лечение, чем на более поздних стадиях.

Эффективный массовый скрининг – цитологическое исследование – был введен в 1940-х гг. Джорджем Папаниколау, он основывался на морфологической оценке клеток шейки матки. Доказано, что 80% случаев РШМ можно предотвратить с помощью высококачественных программ скрининга с использованием цитологического исследования с интервалами от трех до пяти лет. После выявления сильной причинно-следственной связи РШМ с персистирующей ПВИ типами ВПЧ ВР усилия исследователей были сосредоточены на анализе эффективности

ВПЧ-теста в качестве альтернативного метода скрининга на предраковые поражения шейки матки.

Государственные программы вакцинации демонстрируют крайне высокую эффективность [10], но организация стратегий всеобщей вакцинации является дорогостоящей для густонаселенных и развивающихся стран. Из-за сложностей обоснования экономической целесообразности многие женщины как в развитых, так и в развивающихся странах все еще не защищены от ВПЧ-инфекции и ассоциированного с ней рака шейки матки.

РШМ, вероятно, является комплексным заболеванием, вызванным комбинацией наследственных генетических факторов и внешних воздействий окружающей среды, как и многие другие виды злокачественных новообразований [11]. Считается, что ПВИ, являющейся основным фактором риска, самой по себе недостаточно для того, чтобы вызвать рак [12]. Эта теория подтверждается еще и тем фактом, что 60% ПВИ регрессируют спонтанно в течение 1 года, а в течение 2 лет – до 90% [13]. Маловероятно, что только 10% женщин имеют эндогенную предрасположенность к прогрессированию ПВИ в предрак или рак. Именно поэтому в последнее время большое внимание исследователей направлено на выявление наследственных генетических факторов риска и общее этиологическое понимание канцерогенеза РШМ [11, 13].

АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ

Нельзя забывать, что влияние персистирующей ПВИ на здравоохранение не ограничивается РШМ. Одной из частых причин посещения гинеколога являются остроконечные кондиломы аногенитальной области – доброкачественное заболевание, вызываемое ВПЧ низкого онкогенного риска 6-го и 11-го типов. Кондиломы признаны основным клиническим проявлением этих типов [14]. По данным литературы, кондиломы возникают только у 10% людей, инфицированных ВПЧ 6 и 11. Несмотря на то что существуют единичные данные о том, что эти типы ВПЧ определяются в опухолях [15], считается, что 6-й и 11-й типы не обладают онкогенным потенциалом, но одновременно одна и та же женщина может быть инфицирована разными типами ВПЧ [1, 7, 10].

В 75% случаев кондиломы появляются в течение 8 мес. после полового контакта с партнером, имеющим кондиломы, при этом в некоторых случаях кондиломы исчезают спонтанно в течение четырех месяцев [14, 16, 17]. По данным литературы, до 70% аногенитальных кондилом рецидивируют в течение трех месяцев после завершения терапии [18]. Частота рецидивов зависит от общего состояния здоровья и иммунного статуса пациента, вакцинации от ВПЧ и конкретного типа ВПЧ [16, 17, 19].

Генитальные кондиломы могут возникать как поодинокие, так и группами. Они могут быть обнаружены в анальной или генитальной области, включая влагалище, большие половые губы, кожу вокруг ануса или внутри анального канала. Кондиломы могут быть малых размеров (диаметром менее 5 мм) или в виде больших образо-

ваний. Иногда кондиломы могут провоцировать зуд, покраснение или дискомфорт.

Следует еще раз подчеркнуть, что этиотропного лечения ВПЧ не существует – удаление видимых кондилом не излечивает пациента от ВПЧ и, соответственно, не всегда снижает вероятность передачи ВПЧ партнеру и возможного рецидива [18, 20, 21]. В ряде случаев кондиломы могут спонтанно регрессировать. В соответствии с традиционными теориями вирус остается в организме в течение всей жизни. Однако в настоящее время считается, что вирус может быть либо элиминирован полностью, либо подавлен ниже порогового уровня детекции.

В зависимости от количества, размера и расположения кондилом могут использоваться абляция (вапоризация, резекция, коагуляция или иссечение) или местные лекарственные средства (Имиквимод и др.). Физические абляционные процедуры (CO₂, криохирургия) более эффективны, но при небольших поражениях рекомендуются препараты для местной терапии. Они могут быть очень эффективны и более безопасны, кроме того, другим немаловажным фактором является то, что пациенты могут применять их самостоятельно. Тем не менее при применении местных средств рецидивы наблюдаются более часто [22].

Хирургическое иссечение под местной анестезией не требует специального оборудования, но может осложниться послеоперационными рубцами. Криохирургическая абляция жидким азотом считается безопасной для использования во время беременности и обычно не вызывает рубцевания ткани, однако требует криохирургического оборудования и опыта его применения. При проведении процедуры требуется анестезия, а для достижения удовлетворительного косметического эффекта часто необходимо несколько процедур. Электрокоагуляция считается эффективной, но также вызывает рубцевание. Обычно лазер применяется при обширных поражениях, для лазерной вапоризации характерно минимальное кровотечение. В настоящее время проводятся исследования эффективности фотодинамической терапии фотосенсибилизирующим агентом (например, аминолевулиновая кислота) в качестве метода лечения кондилом. Аминолевулиновую кислоту применяют местно или непосредственно внутри очага поражения. Фотосенсибилизирующий агент быстро всасывается в наиболее быстро делящиеся клетки, после чего воздействие света активирует аминолевулиновую кислоту, высвобождаются синглетные радикалы свободного кислорода, что приводит к разрушению кондилом в результате прямого окислительного повреждения [22].

Следует отметить, что в ряде случаев хирургическое лечение может осложниться депигментацией, зудом, болью, формированием рубцов. Учитывая то, что до 70% [18] пациенток после хирургического лечения аногенитальных кондилом сталкиваются с рецидивом в течение 1 года, важной задачей клинициста является снижение числа рецидивов заболевания, с целью чего используется консервативная противорецидивная терапия.

РЕСВЕРАТРОЛ

В настоящее время внимание исследователей сфокусировано на поиске новых терапевтических платформ, новых поколений лекарственных средств, в т. ч. фитопрепараторов, как для эффективного лечения предраковых заболеваний шейки матки, так и снижения вероятности рецидивов ВПЧ после хирургического лечения.

Среди веществ растительного происхождения выделяется ресвератрол, помимо антиканцерогенной активности, обладающий антипролиферативным, проапоптотическим, антиметастатическим и антиangiогенным эффектами. Ресвератрол (3,4',5-тригидроксистильбен) – природный полифенол фитоалексина, вырабатываемый растениями в ответ на экологический стресс. В 1976 г. в ходе исследований было обнаружено, что ресвератрол обладает вышеуказанными биологическими эффектами и был обнаружен, по крайней мере, в 72 видах растений: винограде, шелковице, арахисе и др.

Существенное антипролиферативное действие ресвератрола было продемонстрировано при различных видах рака, включая рак молочной железы, кожи, легких, поджелудочной железы и желудка. Его механизмы подавления миграции опухолевых клеток и предотвращения инвазии были тщательно изучены на молекулярном и клеточном уровнях [23–26].

Антиканцерогенное действие ресвератрола при РШМ было продемонстрировано в исследовании X. Sun et al. [23]. Ресвератрол стимулирует апоптоз в раковых клетках шейки матки, препятствует делению опухолевых клеток путем остановки клеточного цикла на фазе G1/S, снижает экспрессию белков E6 и E7 вируса и повышает экспрессию белка супрессора опухоли p53. В исследовании Y. Kim et al. [24] было обнаружено супрессивное влияние ресвератрола на миграцию и инвазию клеток РШМ путем ингибиции транскрипционного фактора NF-кВ и AP-1 опосредованной экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9). В качестве другого возможного антипролиферативного механизма ресвератрола изучается ингибиция белка PLSCRs (фосфолипидная скрамблаза) [25].

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что высокая инфильтрация макрофагов при большинстве видов рака имеет прямую связь со злокачественностью опухоли, плохим прогнозом и вероятностью рецидива. В исследованиях была показана способность ресвератрола снижать уровень экспрессии IL-10 макроцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) в макрофагах M2 и активность STAT3 в клетках злокачественных опухолей [26]. При стимуляции различными цитокинами в зависимости от поляризации макрофаги способны как ингибировать, так и стимулировать рост и распространение рака. Провоспалительные «классические» M1-макрофаги поляризуются в присутствии IFN- γ и ЛПС, тогда как под действием IL-4 и IL-13 поляризуются противовоспалительные макрофаги M2. Поляризация макрофагов глубоко изменяет иммунные свойства этих клеток [27]. M1-макрофаги продуцируют высокие уровни

провоспалительных цитокинов и стимулируют Th1-ответы, что способствует противоопухолевой активности и противоопухолевому иммунитету [28]. M2-макрофаги продуцируют секреторные факторы, способствующие ремоделированию тканей, иммунной толерантности и ангиогенезу, что может быть связано с прогрессированием опухоли. Сигнальный белок STAT3, член семейства транскрипционных факторов преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT), играет ключевую роль в стимуляции пролиферации, дифференцировки и регуляции клеточного цикла. Активация STAT3 происходит в клетках различных типов злокачественных опухолей, а его активация в макрофагах M2 приводит к индуцированной опухолью иммуносупрессии и ингибированию экспрессии медиаторов, необходимых для иммунной защиты от опухолевых клеток. Ингибирование сигнальных путей STAT может подавлять рост опухолей и метастазирование путем ингибирования M2-поляризации макрофагов [29]. В клетках злокачественных опухолей легких лечение ресвератролом снижает активность STAT3 и подавляет прогрессирование рака легких [26]. Ресвератрол не только ингибирует продукцию IL-10 макроцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) в макрофагах M2, но и стимулирует продукцию трансформирующего фактора роста β 1.

Регуляция воспалительной реакции может иметь большое значение в клинической практике. В исследованиях было показано, что противовоспалительные свойства ресвератрола можно связать с ингибированием выработки провоспалительных факторов. Так, было установлено, что ресвератрол подавляет пролиферацию клеток селезенки, индуцированную конканавалином А (КонА) и IL-2. Он предотвращает выработку лимфоцитами IL-2, гамма-интерферона (IFN- γ) и подавляет продуцирование фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и IL-12 макрофагов [30]. Было обнаружено, что ресвератрол вызывает дозозависимое подавление продукции IL-1 α , IL-6 и TNF- α , а также подавляет экспрессию IL-17 [31]. Лечение ресвератролом также снижало экспрессию провоспалительных факторов, рецептора конечного продукта гликования (RAGE), NF-кВ (P65) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) и оксидазы 4 (NOX4) [32]. В работах L. Zhong, L. Pinheiro было также продемонстрировано снижение экспрессии медиаторов воспаления, в т. ч. простагландинов E2, ЦОГ-2, IL-1 β , IL-8, TNF- α , Toll-подобного рецептора-4 (TLR-4) [33, 34].

Ключевой функцией ресвератрола является ингибирование выработки воспалительных факторов посредством активации сиртуина 1 (Sirt1) [35]. Sirt1 участвует во многих молекулярных процессах, включая эмбриональное развитие, онкогенез и иммунную толерантность [36, 37]. Sirt1 поддерживает толерантность к периферическим Т-клеткам. Ресвератрол связывается с Sirt1 и модулирует его структуру, тем самым повышает активность связывания с субстратами [38]. Благодаря своей способности активировать Sirt1, ресвератрол способен ослаблять симптомы воспалительных заболеваний [39]. Активация Sirt1 ресвератролом приводит к снижению

экспрессии воспалительных факторов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6, металлопротеиназы 1 и 3 (MMP1 и 3), Cox-2 [40].

Другой механизм подавления воспалительной реакции ресвератрола проявляется путем подавления образования активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO). Термический стресс может индуцировать продукцию АФК, вызывать нарушения антиоксидантной системы и повреждение иммунных органов [41]. Оксидативный стресс, вызванный накоплением АФК, играет роль в развитии воспалительной реакции при широком спектре заболеваний, в т. ч. хроническом воспалении и онкологических заболеваниях [42]. Цитопротективный эффект ресвератрола, вероятнее всего, основан на снижении образования митохондриальных АФК [41]. В исследовании S. Tsai было продемонстрировано, что ресвератрол способен значительно подавлять образование NO в активированных макрофагах [43]. Ресвератрол также эффективно устраняет свободные радикалы, повышает активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [44].

Кроме того, было подтверждено, что ресвератрол способен снижать уровень воспалительного ответа дыхательных путей при астме и подавлять нейровоспаление, опосредованное микроглией, тем самым защищая нейроны от воспалительного повреждения [45, 46]. Липополисахариды (ЛПС) являются важным гликолипидным компонентом эндотоксинов, которые способны вызывать воспалительные реакции у человека, в т. ч. в головном мозге [47]. Защита структур мозга от острых провоспалительных стимулов ЛПС может являться одним из компонентов антиэйдж-эффекта ресвератрола [48].

Таким образом, ресвератрол демонстрирует целый спектр противовоспалительных эффектов, начиная от подавления экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17 и медиаторов воспаления простагландин E2 и заканчивая подавлением образования АФК и NO.

Особого внимания, учитывая частоту встречаемости локальной гиперпигментации после хирургического лечения аногенитальных кондилом [18, 22], заслуживают косметические депигментирующие свойства ресвератрола. Ингибируя экспрессию тирозиназы, ключевого фермента меланогенеза, ресвератрол снижает синтез меланина и препятствует гиперпигментации кожи [49, 50]. Ресвератрол оказывает ингибирующее воздействие на эластазу, гиалуронидазу и коллагеназу, активность которых повышается как с возрастом, так и при воспалительных процессах. Замедление деградации коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты препятствует возрастным изменениям кожи, сопровождающимся потерей ее эластичности, упругости и влажности [50].

Другими важнейшими свойствами ресвератрола являются регуляция врожденного и приобретенного иммунитета. Вероятно, эффект ресвератрола на функции иммунной системы зависит от дозы: в низких дозах ресвератрол стимулирует иммунную систему, тогда как в высоких дозах он вызывает иммуносупрессию [51]. Было обнару-

жено, что ресвератрол участвует в активации макрофагов, Т-клеток и естественных киллеров (NK), а также в регуляторных функциях CD4+, CD25+, подавляющих Т-клетки [52]. Эти эффекты являются результатом элиминации АФК, ингибирования ЦОГ и активации вышеописанных противовоспалительных путей [53, 54].

Эффективность приема ресвератрола также широко изучалась у женщин в постменопаузе. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании были продемонстрированы значительные эффекты ресвератрола на снижение сухости слизистой оболочки влагалища (-85%), кардиалгию (-78%), снижение либидо (-73%). На фоне приема ресвератрола через 3 мес. отмечалось статистически значимое уменьшение тяжести менопаузального синдрома, выраженная нарушение вазомоторных симптомов (приливов), нарушений сна, депрессивного настроения и физического и психического дискомфорта [55, 56].

Таким образом, ресвератрол обладает многочисленными антиканцерогенными свойствами: 1) регуляцией пролиферации и снижением активности процессов метастазирования за счет регуляции сигнальных путей STAT и ингибирования M-2-поляризации макрофагов; 2) антиангиогенным эффектом на опухоль-индуцированный ангиогенез; 3) антиоксидантным и противовоспалительным эффектом за счет подавления АФК и модуляции структуры Sirt1; 4) уменьшением продукции провоспалительных цитокинов и повышением устойчивости клеток к оксидативному стрессу.

ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ

Индол-3-карбинол (ИЗК) представляет собой фитохимическое вещество, получаемое из овощей семейства крестоцветных, с доказанной противоопухолевой эффективностью, основанной на молекулярных механизмах патологической клеточной пролиферации и опухолевой трансформации в гормонозависимых тканях, в т. ч. в клетках цервикального эпителия. При метаболизме ИЗК преобразуется в 3,3'-дииндолилметан – знакомую читателям журнала молекулу с аббревиатурой ДИМ [57, 58].

ИЗК ингибирует клеточную адгезию, распространение и инвазию, связанную с активацией гена-супрессора опухоли PTEN. Снижение экспрессии PTEN наблюдается во время прогрессирования дисплазии шейки матки от низкой до высокой степени, т. е. снижение активности PTEN является важнейшим патогенетическим фактором малигнизации [59–61]. Кроме того, ИЗК увеличивает экспрессию PTEN в эпителии шейки матки, что также может быть одним из механизмов, с помощью которого ИЗК ингибирует развитие РШМ.

Результаты многочисленных клинических исследований убедительно продемонстрировали, что ДИМ, являясь веществом с мультитаргетной противоопухолевой активностью, эффективно блокирует молекулярные механизмы патологической пролиферации и малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия [59–62]. Противоопухолевая активность ДИМ в отно-

шении ВПЧ-инфицированных клеток эпителия ШМ была подтверждена в экспериментах *in vitro*, *in vivo* и в клинических исследованиях [63–66].

По данным клинических исследований, ДИМ способствует повышению активности цитохрома CYP1A1 и участвует в подавлении экспрессии онкопротеина E7 [58, 63, 65–68]. Также 3,3'-диндолилметан потенцирует нейтрализацию некоторых провоспалительных цитокинов и медиаторов (ядерный фактор транскрипции NF- κ B, NO, PGE2, TNF- α , IL-6, IL-1 β) с опосредованной стимуляцией синтеза IFN- γ и повышением проапоптотической активности ВПЧ-инфицированных цервикальных эпителиальных клеток и обладает антиангиогенной активностью [58, 68–74]. В многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях были продемонстрированы антиангиогенный эффект, элиминация ВПЧ посредством запуска апоптоза ВПЧ-инфицированных клеток и его эффективность в отношении генитальных кондилом. Из 25 пациентов группы «генитальные кондиломы» в течение 12 нед. разрешение аногенитальных кондилом было отмечено во всех случаях. При контрольном осмотре через полтора года рецидива остроконечных кондилом в основной группе не было [66, 75, 76].

РЕСВЕРАТРОЛ И ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ

Учитывая доказанную в клинических исследованиях эффективность метаболита индол-3-карбинола – ДИМ и описанные механизмы действия транс-ресвератрола, можно сделать вывод о комбинированном, дополняющем друг друга действии двух компонентов, которые входят в состав препарата Имастон. Принимая во внимание супрессивное воздействие на пролиферацию, ангиогенез и малигнизацию активных молекул, данный препарат

эффективно применяется в клинической практике в качестве противорецидивной терапии после деструктивного лечения аногенитальных кондилом. Имастон является комбинированным негормональным средством регуляции пролиферативных процессов в репродуктивных органах, в т. ч. при терапии эндометриоза и фиброзно-кистозной мастопатии. В его составе содержатся 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг ресвератрола. Значимым для клинической практики фактором является безопасность препарата, к противопоказаниям для назначения относятся индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и период лактации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многочисленные исследования продемонстрировали антипролиферативный, проапоптотический, антиметастатический и антиангиогенный эффекты комбинации ресвератрола и индол-3-карбинола при заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспалением и канцерогенезом. Они представляют интерес как для дальнейших научных исследований, так и для широкого применения в клинической практике с целью регуляции вышеописанных процессов. Учитывая широкий спектр изученных положительных терапевтических эффектов ресвератрола и индол-3-карбинола, способных значительно снизить вероятность развития и прогрессирования ВПЧ-ассоциированных заболеваний, после проведения дополнительных клинических исследований, препарат может стать эффективным инструментом профилактики предраковых заболеваний и рака.

Поступила / Received 22.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2022
Принята в печать / Accepted 08.09.2022

Список литературы / References

- Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889–899. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7).
- Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S. et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385:977–1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9).
- Chen W., Zheng R., Baade P.D., Zhang S., Zeng H., Bray F. et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(2):115–132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>.
- Mallath M.K., Taylor D.G., Badwe R.A., Rath G.K., Shanta V., Pramesh C.S. et al. The growing burden of cancer in India: epidemiology and social context. *Lancet Oncol*. 2014;15:e205–e212. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70115-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70115-9).
- Карпин А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 252 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>.
Карпин А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 252 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Chesson H.W., Dunne E.F., Hariri S., Markowitz L.E. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41:660–664. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000193>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt. B):1–441. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23189750>.
- Bernard H.-U., Bosch F.X., Campo M.S., Cuzick J., Gissmann L., Koutsy L.A. et al. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human*. IARC, Lyon, France; 1995. Available at: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono64.pdf>.
- Wilson J.M.G., Maxwell G., Gunnar J.; World Health Organization. *Principles and practice of screening for disease*. World Health Organization; 1968. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>.
- Гусаков К.И., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е. Перспективы профилактики рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2019;(8):33–39. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.33-39>.
Gusakov K.I., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Starodubtseva N.L., Frankevich V.E. Prospects for the prevention of HPV-associated cancer. *Akushерство и Гинекология (Russian Federation)*. 2019;(8):33–39 (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.33-39>.
- Hanahan D., Weinberg R.A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 144:646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C., Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370:890–907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0).
- Moscicki A.B., Shibuski S., Hills N.K., Powell K.J., Jay N., Hanson E.N. et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young

- women. *Lancet*. 2004;364:1678–1683. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17354-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17354-6).
14. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrán J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(5):324–334. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>.
 15. Liu M.Z., Hung Y.P., Huang E.C., Howitt B.E., Nucci M.R., Crum C.P. HPV 6-associated HSIL/Squamous Carcinoma in the Anogenital Tract. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(5):493–497. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000056>.
 16. Ozaydin-Yavuz G, Bilgili S.G., Guducuoglu H, Yavuz I.H., Elibuyuk-Aksac S., Karadag A.S. Determinants of high-risk human papillomavirus infection in anogenital warts. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(1):76–81. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.82915>.
 17. Lisboa C, Santo I., Azevedo J., Azevedo L., Pista A., Dias C. et al. High Prevalence of Human Papillomavirus on Anal and Oral Samples from Men and Women with External Anogenital Warts: The HERCOLES Study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(6):557–563. Available at: <https://medicaljournalss-weden.se/actadv/article/view/3178>.
 18. Yanofsky V.R., Patel R.V., Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(6):25–36. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Genital-warts%3A-a-comprehensive-review-Yanofsky-Patel/4b532c9a5f87e372453f54fccb8db6b67c41a38c>.
 19. Sichero L., Giuliano A.R., Villa L.L. Human Papillomavirus and Genital Disease in Men: What We Have Learned from the HIM Study. *Acta Cytol*. 2019;63(2):109–117. <https://doi.org/10.1159/000493737>.
 20. Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26042815>.
 21. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B. et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*. 2002;35:210–224. <https://doi.org/10.1086/342109>.
 22. Tyring S., Edwards L., Cherry L.K., Ramsdell W.M., Kotner S., Greenberg M.D. et al. Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):33–38. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.1.33>.
 23. Sun X., Fu P., Xie L., Chai S., Xu Q., Zeng L. et al. Resveratrol inhibits the progression of cervical cancer by suppressing the transcription and expression of HPV E6 and E7 genes. *Int J Mol Med*. 2021;47(1):335–345. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4789>.
 24. Kim Y.S., Sull J.W., Sung H.J. Suppressing effect of resveratrol on the migration and invasion of human metastatic lung and cervical cancer cells. *Mol Biol Rep*. 2012;39(9):8709–8716. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1728-3>.
 25. Zhao Y., Yuan X., Li X., Zhang Y. Resveratrol significantly inhibits the occurrence and development of cervical cancer by regulating phospholipid scramblase 1. *J Cell Biochem*. 2018. <https://doi.org/10.1002/jcb.27335>.
 26. Sun L., Chen B., Jiang R., Li J., Wang B. Resveratrol inhibits lung cancer growth by suppressing M2-like polarization of tumor associated macrophages. *Cell Immunol*. 2017;311:86–93. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.11.002>.
 27. Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt I. *Mononuclear Phagocytes in Immune Defense Immunology*. 8th ed. Elsevier Saunders; Philadelphia, PA, USA; 2013. <https://doi.org/10.1016/B0-323-03399-7/50011-8>.
 28. Stout R.D., Suttles J. Functional plasticity of macrophages: Reversible adaptation to changing microenvironments. *J Leukoc Biol*. 2004;76:509–513. <https://doi.org/10.1189/jlb.0504272>.
 29. Ries C.H., Cannarile M.A., Hoves S., Benz J., Wartha K., Runza V. et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell*. 2014;25:846–859. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.016>.
 30. Gao X., Xu Y.X., Janakiraman N., Chapman R.A., Gautam S.C. Immunomodulatory activity of resveratrol: Suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production. *Biochem Pharmacol*. 2001;62:1299–1308. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(01\)00775-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(01)00775-4).
 31. Fuggetta M.P., Bordignon V., Cottarelli A., Macchi B., Frezza C., Cordiali-Fei P. et al. Downregulation of proinflammatory cytokines in HTLV-1-infected T cells by Resveratrol. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35:118. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0398-8>.
 32. Xian Y., Gao Y., Lv W., Ma X., Hu J., Chi J. et al. Resveratrol prevents diabetic nephropathy by reducing chronic inflammation and improving the blood glucose memory effect in non-obese diabetic mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020;393(10):2009–2017. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01777-1>.
 33. Zhong L.M., Zong Y., Sun L., Guo J.Z., Zhang W., He Y. et al. Resveratrol inhibits inflammatory responses via the mammalian target of rapamycin signaling pathway in cultured LPS-stimulated microglial cells. *PLoS ONE*. 2012;7:e32195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032195>.
 34. Lopes Pinheiro D.M., Sales de Oliveira A.H., Coutinho L.G., Fontes F.L., de Medeiros Oliveira R.K., Oliveira T.T. et al. Resveratrol decreases the expression of genes involved in inflammation through transcriptional regulation. *Free Radic Biol Med*. 2019;130:8–22. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.432>.
 35. Saqib U., Kelley T.T., Panguluri S.K., Liu D., Savai R., Baig M.S. et al. Polypharmacology or Promiscuity? Structural Interactions of Resveratrol with Its Bandwagon of Targets. *Front Pharmacol*. 2018;9:1201. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01201>.
 36. Lee C.W., Wong L.L., Tse E.Y., Liu H.F., Leong V.Y., Lee J.M. et al. AMPK promotes p53 acetylation via phosphorylation and inactivation of SIRT1 in liver cancer cells. *Cancer Res*. 2012;72(17):4394–4404. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0429>.
 37. Gao B., Kong Q., Kemp K., Zhao Y.S., Fang D. Analysis of sirtuin 1 expression reveals a molecular explanation of IL-2-mediated reversal of T-cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:899–904. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118462109>.
 38. Borra M.T., Smith B.C., Denu J.M. Mechanism of human SIRT1 activation by Resveratrol. *J Biol Chem*. 2005;280(17):17187–17195. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501250200>.
 39. Xuzhu G., Komai-Koma M., Leung B.P., Howe H.S., McSharry C., McInnes I.B., Xu D. Resveratrol modulates murine collagen-induced arthritis by inhibiting Th17 and B-cell function. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:129–135. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.149831>.
 40. Yamamoto Y., Gaynor R.B. Therapeutic potential of inhibition of the NF-κB pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Investig*. 2001;107:135–142. <https://doi.org/10.1172/JCI11914>.
 41. Liu L.L., He J.H., Xie H.B., Yang Y.S., Li J.C., Zou Y. Resveratrol induces anti-oxidant and heat shock protein mRNA expression in response to heat stress in black-boned chickens. *Poult Sci*. 2014;93:54–62. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03423>.
 42. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010;49:1603–1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>.
 43. Tsai S.H., Lin-Shiau S.Y., Lin J.K. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NF-κB in macrophages by resveratrol. *Br J Pharmacol*. 1999;126:673–680. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702357>.
 44. Das A. Heat stress-induced hepatotoxicity and its prevention by resveratrol in rats. *Toxicol Mech Methods*. 2011;21(5):393–399. <https://doi.org/10.3109/15376516.2010.550016>.
 45. Hou Y., Zhang Y., Mi Y., Wang J., Zhang H., Xu J. et al. A Novel Quinolyl-Substituted Analogue of Resveratrol Inhibits LPS-Induced Inflammatory Responses in Microglial Cells by Blocking the NF-κB/MAPK Signaling Pathways. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63:e1801380. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801380>.
 46. Jiang H., Duan J., Xu K., Zhang W. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF-κB Pathway. *Exp Ther Med*. 2019;18(1):459–466. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7594>.
 47. Rietschel E.T., Kirikae T., Schade F.U., Mamut U., Schmidt G., Loppnow H. et al. Bacterial endotoxin: Molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J*. 1994;8:217–225. <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.2.8119492>.
 48. Palomera-Avalos V., Grinan-Ferre C., Izquierdo V., Camins A., Sanfelix C., Canudas A.M., Pallas M. Resveratrol modulates response against acute inflammatory stimuli in aged mouse brain. *Exp Gerontol*. 2018;102:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.11.014>.
 49. Singh A.P., Singh R., Verma S.S., Rai V., Kaschula C.H., Maiti P., Gupta S.C. Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. *Med Res Rev*. 2019;39(5):1851–1891. <https://doi.org/10.1002/med.21565>.
 50. Piver B., Berthou F., Dreano Y., Lucas D. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. *Toxicol Lett*. 2001;125(1–3):83–91. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(01\)00418-0](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(01)00418-0).
 51. Винокурова Е.А., Исмаилова Д.Х., Хвощина Т.Н. Новые возможности персонифицированной менопаузальной фитотерапии ресвератролом. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):92–96. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-92-96>. Винокурова Е.А., Исмаилова Д.Х., Хвощина Т.Н. New Possibilities of Personalised Menopausal Phytotherapy with Resveratrol. *Doctor.Ru*. 2021;20(6):92–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-92-96>.
 52. Sharma S., Chopra K., Kulkarni S.K., Agrewala J.N. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:155–163. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03257.x>.
 53. Švajger U., Jeras M. Anti-inflammatory effects of Resveratrol and its potential use in therapy of immune-mediated diseases. *Int Rev Immunol*. 2012;31:202–222. <https://doi.org/10.3109/08830185.2012.665108>.
 54. Mahal H.S., Mukherjee T. Scavenging of reactive oxygen radicals by Resveratrol: Antioxidant effect. *Res Chem Intermed*. 2006;32:59–71. <https://doi.org/10.1163/156856706775012941>.
 55. Szewczuk L.M., Forti L., Stivala L.A., Penning T.M. Resveratrol is a peroxi-dase mediated inactivator of COX-1 but not COX-2: A mechanistic

- approach to the design of COX-1 selective agents. *J Biol Chem.* 2004;279:22727–22737. <https://doi.org/10.1074/jbc.M314302200>.
56. Evans H.M., Howe P.R., Wong R.H. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women: a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients.* 2017;9(1):27. <https://doi.org/10.3390/nu9010027>.
57. Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F., Nobile V., Ferrara N., Corbi G. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas.* 2017;96:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.016>.
58. Киселев В.И., Друх В.М., Кузнецова И.Н., Муйжнек Е.Л., Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Пчелинцева О.И. Консервативная терапия CIN I-II вагинальными суппозиториями цервикон-дим (промежуточные результаты клинического исследования). *Медицинский совет.* 2014;(17):140–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-17-140-143>.
- Kiselyov V.I., Drukh V.M., Kuznetsov I.N., Muyzhnek E.L., Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Pchelintseva O.I. Conservative therapy with CIN I-II vaginal suppositories Cervicon-Dim (intermediate results of a clinical study). *Meditinskij Sovet.* 2014;(17):140–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-17-140-143>.
59. Кущенко И.И., Боровиков И.О., Горринг Х.И., Магай А.С., Горбулина А.А. Опыт клинического применения диндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени. *Медицинский совет.* 2020;(3):25–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-25-31>.
- Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Gorring H.I., Magay A.S., Gorbulina A.A. Experience of clinical use of diindolylmethane in the treatment of HPV-associated low-grade cervical lesions. *Meditinskij Sovet.* 2020;(3):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-25-31>.
60. Cantley L.C., Neel B.G. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/ AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(8):4240–4245. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.8.4240>.
61. Chen D.Z., Qi M., Auborn K.J., Carter T.H. Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. *J Nutr.* 2001;131(12):3294–302. <https://doi.org/10.1093/jn/131.12.3294>.
62. Cheung T.H., Lo K.W., Yim S.F., Chan L.K., Heung M.S., Chan C.S. et al. Epigenetic and genetic alteration of PTEN in cervical neoplasm. *Gynecol Oncol.* 2004;93(3):621–627. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.03.013>.
63. Banerjee S., Kong D., Wang Z., Bao B., Hillman G.G., Sarkar F.H. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res.* 2011;728(1–2):47–66. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.06.001>.
64. Sepkovic D.W., Stein J., Carlisle A.D., Ksieski H.B., Auborn K., Bradlow H.L. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(11):2957–2964. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0698>.
65. Del Priore G., Gudipudi D.K., Montemarano N., Restivo A.M., Malanowska-Stega J., Arslan A.A. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):464–467. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.060>.
66. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Аполихина И.А., Мальцева Л.И., Сутуриня Л.В. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе диндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2). *Акушерство и гинекология.* 2018;(9):91–98. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.91-98>.
- Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Maltseva L.I., Suturinя L.V. et al. Investigation of the efficacy and safety
- of a diindolylmethane-based drug in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 1–2 (CIN 1–2). *Akushersvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(9):91–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.91-98>.
67. Banerjee S., Kong D., Wang Z., Bao B., Hillman G.G., Sarkar F.H. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res.* 2011;728(1–2):47–66. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.06.001>.
68. Weng J.R., Tsai C.H., Kulp S.K., Chen C.S. Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent. *Cancer Lett.* 2008;262(2):153–163. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.01.033>.
69. Боровиков И.О., Кущенко 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., Gorring C.I. Experience of using the immunomodulator in the therapy of papillomavirus infection of genitalia in women. *Akushersvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(3):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.122-128>.
70. Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y., Saw C.L., Shu L., Cheung K.L. et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. *The AAPS J.* 2013;15(3):864–874. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9493-3-22>.
71. Semov A., Iourtchenko L., Liu L., Xu Y., Su X., Muyjnek E. et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;424(1):45–51. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.06.062>.
72. Кузнецова И.Н., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Друх В.М., Муйжнек Е.Л., Пчелинцева О.И. и др. Доклиническое исследование влияния новой фармацевтической композиции на основе 3,3'-диндолилметана на репродуктивную функцию и иммунную систему. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2013;13(3):1–8. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20778244>.
- Kuznetsov I.N., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Drukh V.M., Muyzhnek E.L., Pchelintseva O.I. et al. Preclinical study of effects of a novel 3,3'-diindolylmethane based pharmaceutical composition on reproductive function and immune system. *Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.* 2013;13(3):1–8. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20778244>.
73. Чураксева О.Н., Коломиц Л.А. Физиохирургические методы лечения вирус-ассоциированной патологии шейки матки. *Сибирский онкологический журнал.* 2011;(3):11–15. Режим доступа: https://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2011_3_11-15.pdf.
- Churuksayeva O.N., Kolomits L.A. Physiosurgical treatment methods for virus-associated cervical lesions. *Siberian Journal of Oncology.* 2011;(3):11–15. (In Russ.) Available at: https://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2011_3_11-15.pdf.
74. Киселев В.И., Друх В.М., Кузнецова И.Н. Способ лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки. Свидетельство Регистрации о государственной регистрации базы данных №RU2552332C1. 2014. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2552332C1/ru>.
- Kiselev V.I., Drukh V.M., Kuznetsov I.N. *Method of treating of planocellular intraepithelial lesions of cervix of uterus.* Rospatent Certificate of State Registration of a Database No. RU2552332C1. 2014. (In Russ.) Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2552332C1/ru>.
75. Mohanty K.C., Scott C.S. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. *Genitourin Med.* 1986;62(5):352–355. <https://doi.org/10.1136/sti.62.5.352>.
76. Berth-Jones J., Hutchinson P.E. Modern treatment of warts: cure rates at 3 and 6 months. *Br J Dermatol.* 1992;127(3):262–265. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00125.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Гусаков К.И., Назарова Н.М.

Написание текста – Гусаков К.И., Назарова Н.М., Абакарова П.Р., Тарарыкова А.А., Иванов И.А.

Обзор литературы – Гусаков К.И., Тарарыкова А.А., Иванов И.А.

Перевод на английский язык – Гусаков К.И., Абакарова П.Р.

Редактирование – Гусаков К.И., Назарова Н.М., Иванов И.А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Гусаков К.И., Назарова Н.М., Абакарова П.Р., Тарарыкова А.А., Иванов И.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Kirill I. Gusakov, Niso M. Nazarova

Text development – Kirill I. Gusakov, Niso M. Nazarova, Patimat R. Abakarova, Anastasia A. Tararykova, Ilya A. Ivanov

Literature review – Kirill I. Gusakov, Anastasia A. Tararykova, Ilya A. Ivanov

Translation into English – Kirill I. Gusakov, Patimat R. Abakarova

Editing – Kirill I. Gusakov, Niso M. Nazarova, Ilya A. Ivanov

Approval of the final version of the article – Kirill I. Gusakov, Niso M. Nazarova, Patimat R. Abakarova, Anastasia A. Tararykova, Ilya A. Ivanov

Информация об авторах:

Гусаков Кирилл Ильич, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; kigusakov@gmail.com

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; grab2@yandex.ru

Абакарова Патимат Ралиевна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; p_abakarova@oparina4.ru

Тарарыкова Анастасия Алексеевна, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения №1 отдела общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени акад. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; anastasiatararykova@gmail.com

Иванов Илья Андреевич, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; doctor.i.ivanov@yandex.ru

Information about the authors:

Kirill I. Gusakov, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; kigusakov@gmail.com

Niso M. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate of the Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; grab2@yandex.ru

Patimat R. Abakarova, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Research Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; p_abakarova@oparina4.ru

Anastasia A. Tararykova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 1 of the General Oncology Department of the Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; anastasiatararykova@gmail.com

Ilya A. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; doctor.i.ivanov@yandex.ru