



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 4

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: 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 корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых 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 «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 25 апреля 2024 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2024

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 ауди-
тории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвя-
щен 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, Онко-
логия, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публи-
кует 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 Федера-
ции 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 сай-
те 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	28.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.04.2024
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2024
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2024
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.08.2024
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2024
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2024
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2024
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.12.2024
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2024



Founder and publisher:
REMIUM 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.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –

subscription index 88144.

Russian Post Catalog –

subscription index П5802

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

Reproduction of materials is allowed under
Creative Commons license (BY-NC-ND).

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

Printing house PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on

April 25, 2024.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2024

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

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

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2024
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2024
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2024
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.08.2024
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2024
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2024
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2024
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.12.2024
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2024

Главный редактор журнала:

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

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)

Редакционный совет:

Авдеев 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*)

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*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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

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

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

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

Вялова 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*)

Гнусев 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*)

Еровицников А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 (Турин, Италия) (*педиатрия*)

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

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

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

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

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

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

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*)

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

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



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Gennadiy 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)

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 Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

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

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

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

A.A. Vizev, 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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.A. Erovinchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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

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

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

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

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), 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, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhvskiy 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.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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

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

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

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

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

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

M.V. Shestakova, Acad. 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*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and 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., академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (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., к.м.н., 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., профессор РАН, 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., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

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

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

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

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

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"

Apolikina I.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Ashrafyan L.A., Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Voronov D.A., Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Goncharova O.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov 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., Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Durinyan E.R., Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Kozachenko A.V., Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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

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

Prikhod'ko A.M., Dr. 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, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

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

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

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

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

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

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



Содержание

Новости. Открытия и события..... 8

Репродуктивное здоровье и ВРТ

Головченко И.О., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И.

Полиморфизм rs117585797 гена *ANO2* как генетический маркер высокого риска развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом..... 12

Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Кепша М.А., Ильасова Н.А., Мгерян А.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Назарова Н.М.

Оценка профиля маточных кровотечений у женщин, использующих подкожный контрацептивный имплантат, содержащий этоноргестрел: реальная клиническая практика..... 19

Абдулаева А.Ш., Кузьмина П.И., Бахтияров К.Р.

Возможности реализации репродуктивной функции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников..... 30

Юрова М.В., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р.

Опыт применения комбинированного препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, у женщин репродуктивного возраста..... 38

Чегус Л.А., Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Спицына М.А.

Течение беременности у женщин с рубцом на матке после консервативной миомэктомии..... 48

Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н., Стебеньева Е.В., Шмакова Н.А., Грабан И.В., Краснощок Е.В., Кочина Н.А., Орлова С.В., Нариманова М.Р.

Новые возможности восполнения железодефицита у пациенток с аномальными маточными кровотечениями..... 56

Инфекции

Дегтярева Е.И., Романова Д.Г.

Инфекции мочевыводящих путей у беременных..... 65

Горбунова Е.А., Аполихина И.А.

К вопросу о диагностике и лечении рефрактерных и рецидивирующих вагинозов и вагинитов в практике гинеколога..... 75

Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Брижатюк Е.В., Шевченко С.Ю., Трейвиш Л.С., Телина Е.В.

Рецидивирующий цистит: как достичь совершенства в лечении?..... 84

Прегравидарная подготовка и беременность

Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Спицына М.А., Гуленкова К.А., Джафарова А.М.

Дефицит железа у беременной: влияние на нервно-психическое развитие у потомства..... 92

Лисицына О.И.

Пероральный глюкозотолерантный тест во время беременности: вопросы и ответы..... 98

Виноградова М.А., Серебрянская Д.С.

Терапия железодефицита у беременных: преимущества и новые возможности карбоксимальтозата железа..... 104

Бабич Д.А., Баев О.Р., Пивень В.Д., Эдильберг И.В.

Опыт применения вагинальной терапевтической системы с динопростом для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения..... 111

Герасимова О.П., Соловьева А.В., Чегус Л.А., Винокурова Е.А., Доронина О.К., Спицына М.А., Алейникова Е.Ю., Руденко Д.Б.

Прегравидарная подготовка женщин с бактериальным вагинозом и ранней потерей беременности в анамнезе..... 119

Коноплев Б.А., Бреслав И.Ю., Курцер М.А., Конопляников А.Г., Григорьян А.М., Орешкова И.А., Иванова Н.Ю.

Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий у пациенток с ранним гипотоническим послеродовым кровотечением..... 126

Кирсанова Т.В., Кравченко Н.Ф., Пиляя З.А., Ходжаева З.С., Федорова Т.А., Розина Н.А., Колобов Е.П.

Исходы и осложнение беременности после трансплантации почки..... 131

Пре- и постменопауза

Якушевская О.В.

Левоноргестрел в составе менопаузальной гормональной терапии: эффекты и клинические возможности..... 141

Иванов И.А., Думановская М.Р.

Особенности ведения пациенток с патологией эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах..... 148

Куликов И.А., Аполихина И.А., Геворкян Г.А.

Фототермическая реконструкция тканей и применение фитоэстрогенов в лечении генитоуринарного менопаузального синдрома..... 156

Content

News, discoveries and events 8

Reproductive health and ART

Golovchenko I.O., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I.

Polymorphism rs117585797 of the ANO2 gene as a genetic marker of a high risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis 12

Mezhevitina E.A., Prilepskaya V.N., Kepsha M.A., Ilyasova N.A., Mgeryan A.N., Abakarova P.R., Dovletkhanova E.R., Nazarova N.M.

Assessing the uterine bleeding profile in women using a subcutaneous contraceptive implant containing etonogestrel: Real-life clinical practice 19

Abdulaeva A.Sh., Kuzmina P.I., Bakhtiyarov K.R.

Possibilities of reproductive function realization in patients with premature ovarian insufficiency..... 30

Iurova M.V., Mezhevitina E.A., Abakarova P.R.

Experience of using drospirenone/ethinyl estradiol combination in women of reproductive age 38

Chegus L.A., Solovyeva A.V., Aleynikova E.Yu., Spitsyna M.A.

Course of pregnancy in women with a uterine scar after conservative myomectomy 48

Kononova I.N., Dobrokhotova Ju.E., Kareva E.N., Stebenyaeva E.V., Shmakova N.A., Graban I.V., Krasnoshchok E.V., Kochina N.A., Orlova S.V., Narimanova M.R.

New options for replenishing the iron stores in patients with abnormal uterine bleeding 56

Infections

Degtyareva E.I., Romanova D.G.

Urinary tract infections in pregnant women..... 65

Gorbunova E.A., Apolikhina I.A.

On the diagnosis and treatment of refractory and recurrent vaginosis and vaginitis in the practice of a gynecologist..... 75

Kulchavenya E.V., Kholobin D.P., Brizhatyuk E.V., Shevchenko S.Yu., Treyvish L.S., Telina E.V.

Recurrent cystitis: how to achieve perfection in treatment?..... 84

Pregavid preparation and pregnancy

Solovyova A.V., Aleynikova E.Yu., Spitsyna M.A., Gulenkova K.A., Jafarova A.M.

Iron deficiency in pregnant women: effect on offspring neuropsychic development..... 92

Lisitsyna O.I.

Oral glucose tolerance test during pregnancy: questions and answers 98

Vinogradova M.A., Serebriyskaya D.S.

Iron deficiency therapy in pregnant women: advantages and new possibilities of iron carboxymaltose..... 104

Babich D.A., Baev O.R., Piven V.D., Edilberg I.V.

Experience of dinoprostone vaginal insert using for cervical ripening and induction of labor 111

Gerasimova O.P., Solovyeva A.V., Chegus L.A., Vinokurova E.A., Doronina O.K., Spitsyna M.A., Aleynikova E.Yu., Rudenko D.B.

Pregavid preparation for women with bacterial vaginosis and a history of early pregnancy loss 119

Konoplev B.A., Breslav I.Yu., Kurtser M.A., Konopliannikov A.G., Grigoryan A.M., Oreshkova I.A., Ivanova N.Yu.

Long-term outcomes of uterine artery embolization in patients with early hypotonic postpartum hemorrhage..... 126

Kirsanova T.V., Kravchenko N.F., Piliya Z.A., Khodzhaeva Z.S., Fedorova T.A., Rozina N.A., Kolobov E.P.

Pregnancy outcomes and complications after renal transplantation..... 131

Pre- and postmenopausal

Yakushevskaya O.V.

Levonorgestrel as part of menopausal hormone therapy: effects and clinical possibilities 141

Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R.

Traits of intrauterine pathology management in the peri- and postmenopausal period..... 148

Kulikov I.A., Apolikhina I.A., Gevorkyan G.A.

Photothermal tissue reconstruction and the use of phytoestrogens in the treatment of genitourinary menopausal syndrome... 156

Полиморфизм rs117585797 гена ANO2 как генетический маркер высокого риска развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом

И.О. Головченко, <https://orcid.org/0000-0002-7155-6255>, ilyagolovchenko1@yandex.ru

И.В. Пономаренко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

М.И. Чурносков, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Введение. Эндометриоз представляет собой распространенное гинекологическое заболевание, которое имеет важное социально-экономическое значение как для больных женщин, их семей, так и общества в целом. Нередко он сочетается с другими гиперпластическими заболеваниями матки.

Цель. Провести анализ вовлеченности GWAS-значимых полиморфных локусов генов половых гормонов в развитие сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом.

Материалы и методы. Выборка для исследования включала 395 женщин, среди которых 103 пациентки с изолированным эндометриозом и 292 пациентки с эндометриозом в сочетании с миомой матки и/или гиперплазией эндометрия. Всем женщинам выполнено молекулярно-генетическое тестирование семи GWAS-значимых однонуклеотидных полиморфных вариантов генов половых гормонов (rs34670419, rs11031005, rs11031002, rs148982377, rs112295236, rs1641549, rs117585797). Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов с риском развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у пациенток с эндометриозом. Для оценки функциональных эффектов SNP, связанного с формированием сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом, применялись онлайн-программы HaploReg и Gtex Portal.

Результаты и обсуждение. Генетический вариант A rs117585797 гена ANO2 является рисковым фактором развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом ($p = 0,05$, $p_{perm} = 0,05$, OR = 4,29). Согласно полученным *in silico* данным, локус rs117585797, локализованный в интроне гена ANO2, влияет на сходство регуляторного мотива ДНК к факторам транскрипции Cxh и Gsc.

Выводы. Полиморфный локус rs117585797 гена ANO2 связан с высоким риском формирования сочетанных пролиферативных заболеваний матки у пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, сочетанные пролиферативные заболевания матки, ассоциации, полиморфизм, ANO2, rs117585797

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ «Изучение генетических факторов репродуктивного здоровья женщин» (МД3284.2022.1.4).

Для цитирования: Головченко ИО, Пономаренко ИВ, Чурносков МИ. Полиморфизм rs117585797 гена ANO2 как генетический маркер высокого риска развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом.

Медицинский совет. 2024;18(4):12–18. <https://doi.org/10.21518/ms2024-020>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphism rs117585797 of the ANO2 gene as a genetic marker of a high risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis

Ilya O. Golovchenko, <https://orcid.org/0000-0002-7155-6255>, ilyagolovchenko1@yandex.ru

Irina V. Ponomarenko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Abstract

Introduction. Endometriosis is a common gynecological disease that has important socio-economic significance for both sick women, their families, and society as a whole. It is often combined with other hyperplastic diseases of the uterus.

Aim. To analyze the involvement of GWAS-significant polymorphic loci of sex hormone genes in the development of combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis.

Materials and methods. The sample for the study included 395 women, including 103 patients with isolated endometriosis and 292 patients with endometriosis in combination with uterine fibroids and/or endometrial hyperplasia. All women underwent molecular genetic testing of seven GWAS-significant single-nucleotide polymorphic variants of sex hormone genes (rs34670419, rs11031005, rs11031002, rs148982377, rs112295236, rs1641549, rs117585797). The analysis of associations of polymorphic variants with the risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in patients with endometriosis was carried out. To assess the functional effects of SNP associated with the formation of combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis, the online programs HaploReg and Gtex Portal were used.

Results and discussion. Genetic variant A rs117585797 of the *ANO2* gene is a risk factor for the development of combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis ($p = 0.05$, $p_{perm} = 0.05$, OR = 4.29). According to the data obtained *in silico*, the rs117585797 locus localized in the intron of the *ANO2* gene affects the affinity of the regulatory DNA motif to the transcription factors Crx and Gsc.

Conclusions. Polymorphic locus rs117585797 of the *ANO2* gene is associated with a high risk of the formation of combined proliferative diseases of the uterus in patients with endometriosis.

Keywords: endometriosis, combined proliferative diseases of the uterus, associations, polymorphism, *ANO2*, rs117585797

Acknowledgments. The work was conducted with financial support from the Russian Federation President Grant – Studying Genetic Factors Contributing to Women's Reproductive Health (MD3284.2022.1.4).

For citation: Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Polymorphism rs117585797 of the *ANO2* gene as a genetic marker of a high risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(4):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-020>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз поражает от 10 до 15% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Пик заболеваемости эндометриозом наблюдается в возрастной группе 25–35 лет [3, 4]. Одним из наиболее распространенных осложнений эндометриоза является бесплодие, которое наблюдается у 50% женщин с данным диагнозом [5–7]. Эндометриоз затрагивает все аспекты жизни женщины (физическое, психическое здоровье, сексуальное и социальное благополучие) и значительно снижает качество ее жизни [8, 9]. Кроме того, эндометриоз приводит к значительным экономическим затратам здравоохранения. Согласно метаанализу, проведенному J. Darbà и A. Marsà в США, диапазон ежегодных расходов на лечение женщины с эндометриозом находится в пределах от 4 572 до 14 079 долл. [10]. Обращает на себя внимание факт того, что, несмотря на высокую частоту встречаемости эндометриоза среди женщин, задержка постановки данного диагноза от момента появления клинических симптомов составляет от 4 до 11 лет [11–13]. При выполнении диагностической лапароскопии по поводу хронической тазовой боли эндометриоз обнаруживается у 12–32% женщин [2]. Следует отметить, что наличие эндометриоза у женщины характеризуется двукратным и более увеличением риска развития таких сопутствующих заболеваний, как кисты яичников, воспалительные заболевания органов малого таза, рак яичников и эндометрия [14].

Важно отметить, что нередко гиперпластические заболевания матки, к которым относятся лейомиома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, встречаются совместно [15, 16]. Так, по данным литературы, распространенность сочетания лейомиомы матки и эндометриоза варьирует от 19,6 до 87,1% [17], а гиперплазия эндометрия регистрируется у 73,4% пациенток с лейомиомой матки,

перенесших гистерэктомию [18]. По данным E. Surrey, риск развития лейомиомы матки у женщин с эндометриозом повышен не менее чем в два раза [14]. Коморбидность гиперпластических заболеваний матки может быть связана с общими механизмами развития (гиперэстрогения и др.) [19], а также общими генетическими причинами, лежащими в основе их формирования [20, 21]. Так, менделевский рандомизационный анализ GWAS данных по эндометриозу и лейомиоме матки, выполненный C. Gallagher et al., показал причинно-следственную связь между этими заболеваниями ($\beta = 0,36$, $p = 3,7 \times 10^{-3}$). Также в работе продемонстрированы общие гены (*GREB1*, *FSHB*, *WNT4/CDC42*, *ESR1*), вовлеченные в формирование эндометриоза и лейомиомы матки, и установлен риск развития лейомиомы матки (RR = 2,17) у женщин с эндометриозом [21]. Однако, несмотря на активное исследование генетических детерминант различных пролиферативных заболеваний матки [22–27], данные о генетических факторах, определяющих возникновение сочетанных гиперпластических заболеваний, крайне малочисленны и при этом нередко противоречивы, что определяет важность продолжения исследований, направленных на поиск генетических детерминант, определяющих формирование сочетанного поражения матки.

Целью исследования явилось проведение анализа вовлеченности GWAS-значимых полиморфных локусов генов половых гормонов в развитие сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили 395 женщин, среди которых 103 пациентки с изолированным эндометриозом и 292 пациентки с эндометриозом в сочетании с миомой матки и/или гиперплазией эндометрия.

Выборка для данной работы была сформирована на базе перинатального центра БОКБ Святителя Иоасафа врачами-гинекологами под контролем комиссии по этике НИУ БелГУ. В нее вошли уроженки Центрального Черноземья России русской национальности, давшие согласие на участие в исследовании. Возрастные характеристики пациенток с изолированным эндометриозом и пациенток с эндометриозом в сочетании с миомой матки и/или гиперплазией эндометрия были сопоставимы ($p > 0,05$).

Для генотипирования нами были отобраны семь GWAS-значимых однонуклеотидных полиморфных вариантов генов половых гормонов (rs34670419 *ZKSCAN5* (расположен в области 3'-UTR гена), rs11031005 *FSHB* (26kb 5'), rs11031002 *FSHB* (37kb 5'), rs148982377 *ZNF789* (3'-UTR), rs112295236 *SLC22A10* (интрон), rs1641549 *TP53* (интрон), rs117585797 *ANO2* (интрон)). Отобранные полиморфные локусы генов половых гормонов, согласно данным онлайн-программы HaploReg, демонстрируют значимый регуляторный потенциал и влияют на экспрессию генов [28]. Для генетического исследования была использована ДНК, полученная из образцов крови стандартным (фенольно/хлороформным) методом [29]. Генотипирование семи SNPs было выполнено на амплификаторе Bio-Rad (CFX96) (метод TaqMan зондов) с использованием наборов реагентов (синтезированы ООО «ТестГен», г. Ульяновск). У пациенток с эндометриозом в зависимости от наличия/отсутствия сочетанной патологии было изучено распределение полиморфных локусов генов половых гормонов согласно закону Харди – Вайнберга. Изучение вовлеченности исследуемых полиморфных локусов в формирование сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом осуществлялось в программе gPLINK с использованием логистического регрессионного анализа (рассматривались четыре генетические модели: аддитивная, аллельная, рецессивная и доминантная) [30]. При выполнении генетического анализа с помощью адаптивного пермутационного теста осуществлялась коррекция на множественные сравнения (статистически значимый уровень – $p_{perm} < 0,05$), а также при расчетах в качестве ковариат включались такие параметры, как возраст и ИМТ.

Оценка ассоциативных связей полиморфных локусов генов половых гормонов с развитием сочетанных пролиферативных заболеваний матки у пациенток с эндометриозом осуществлялась с использованием общепринятых в генетико-эпидемиологических исследованиях показателей OR (отношение шансов) и его 95% доверительного интервала (95% CI) [29].

Для однонуклеотидных полиморфных вариантов генов половых гормонов, ассоциированных с развитием сочетанных пролиферативных заболеваний матки у пациенток с эндометриозом и сцепленных с ними полиморфизмов, были проанализированы регуляторные эффекты (по данным онлайн-программы HaploReg [28]), связь с экспрессией генов (eQTL-значение) (использовалась программа Gtex Portal¹).

¹ <https://www.gtexportal.org>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распределения изучаемых семи GWAS-значимых однонуклеотидных полиморфных вариантов генов половых гормонов в группах пациенток с эндометриозом в зависимости от наличия/отсутствия сочетанной патологии показал, что в группе пациенток с эндометриозом в сочетании с миомой матки и/или гиперплазией эндометрия распределение молекулярно-генетического маркера rs1641549 отклоняется от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,01$), вследствие чего полиморфный локус rs1641549 из дальнейшего анализа был исключен.

Сравнительный анализ генетических характеристик 2 групп пациенток с эндометриозом в зависимости от наличия/отсутствия сочетанной патологии между собой (табл.) показал, что аллель А rs117585797 гена *ANO2* согласно аддитивной и доминантной моделям является рисковым фактором развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки ($p = 0,05$, $p_{perm} = 0,05$, OR = 4,29, 95% CI 1,01–22,52).

Согласно базе данных HaploReg, участок генома, в котором расположен полиморфный локус rs117585797 гена *ANO2*, вовлеченный в формирование сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом, является энхансером в культурах клеток производных нейронов, первичных миоэпителиальных клетках молочной железы, органах плода. Также данный регион генома является местом взаимодействия ДНК с факторами транскрипции (TF) Crx и Gsc. Показатели различия в параметрах LOD_{scores} между аллельными вариантами А и С по локусу rs117585797 для TF Crx и Gsc равны -2,1 и 1,6 соответственно. Таким образом, аллель А rs117585797 повышает чувствительность ДНК к транскрипционному фактору Gsc и снижает ее сродство к TF Crx.

Далее нами установлено, что молекулярно-генетический маркер rs117585797, локализованный в интроне гена *ANO2*, находится в неравновесии по сцеплению ($r^2 \geq 0,2$) с 14 SNPs, которые обладают значимыми регуляторными эффектами и могут оказывать эпигенетические влияния. Наиболее выраженное регуляторное значение наблюдается у полиморфного маркера rs7488107, который находится в неравновесии по сцеплению с rs117585797. Данный SNP локализован в области гистонов, маркирующих энхансеры в мышцах, ДНКза-гиперчувствительном сайте (в 2 тканях) и в регионе 10 регуляторных мотивов. Также значимый регуляторный потенциал проявляет и молекулярно-генетический маркер rs10459135, сцепленный с рассматриваемым полиморфным локусом rs117585797: он расположен в ДНКза-гиперчувствительном сайте в клетках крови, области 9 регуляторных мотивов ДНК.

Молекулярно-генетический маркер rs117585797 является GWAS-значимым для уровня эстрадиола. В работе K. Ruth et al. показано, что аллель А rs117585797 гена *ANO2* ассоциирован с более высоким уровнем эстрадиола в сыворотке крови женщин ($\beta = 0,87$) [31]. Данный гормон играет важную роль в патофизиологии гиперпластических заболеваний матки [15, 32–34].

● **Таблица.** Характеристика ассоциации GWAS-значимых полиморфных вариантов генов-кандидатов половых гормонов с риском развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом

● **Table.** Characteristics of the association of GWAS-significant polymorphic variants of sex hormone candidate genes with the risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis

Локус (ген)	Аллели, генотипические классы	Женщины с изолированным эндометриозом (n = 103) % (n)	Женщины с эндометриозом и другими пролиферативными заболеваниями матки (n = 292) % (n)	OR (95% CI)	p
rs148982377 (ZNF789)	T	94,50 (92)	94,39 (538)	0,50 (0,23–1,09)	0,09
	C	5,50 (11)	5,61 (32)	2,01 (0,92–4,33)	
	T/T	88,00 (88)	89,12 (254)	0,90 (0,42–1,94)	0,90
	T/C	12,00 (12)	10,53 (30)	1,16 (0,53–2,48)	0,83
	C/C	0,00 (0)	0,35 (1)	0,01 (0,00–51,68)	1,00
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,12/0,11 (1,00)	0,11/0,11 (0,60)		
	Минорный аллель C (аллельн. мод.)			0,91 (0,44–1,89)	0,80
	T/T vs. T/C C/C vs. (аддитив. мод.)			1,00 (0,45–2,21)	1,00
	T/T vs. T/C + C/C (доминан. мод.)			0,95 (0,42–2,18)	0,91
	T/T + T/C vs. C/C (рецессив. мод.)			0,01 (0,00–*)	1,00
rs34670419 (ZKSCAN5)	G	95,45 (189)	95,61 (545)	0,96 (0,42–2,27)	1,00
	T	4,55 (9)	4,39 (25)	1,04 (0,44–2,38)	
	G/G	90,91 (90)	91,58 (261)	0,92 (0,39–2,22)	1,00
	G/T	9,09 (9)	8,07 (23)	1,04 (0,43–2,45)	1,00
	T/T	0,00 (0)	0,35 (1)	0,01 (0,00–51,20)	1,00
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,09/0,09 (1,00)	0,08/0,08 (0,42)		
	Минорный аллель T (аллельн. мод.)			0,86 (0,37–1,99)	0,72
	G/G vs. G/T vs. T/T (аддитив. мод.)			0,99 (0,38–2,57)	0,99
	G/G vs. G/T + T/T (доминан. мод.)			0,99 (0,38–2,57)	0,99
	G/G + G/T vs. T/T (рецессив. мод.)			*	*
rs11031002 (FSHB)	T	90,31 (177)	90,36 (506)	0,99 (0,56–1,79)	1,00
	A	9,69 (19)	9,64 (54)	1,01 (0,56–1,80)	
	T/T	80,61 (79)	83,92 (261)	0,80 (0,43–1,49)	0,54
	T/A	19,39 (19)	14,79 (46)	1,39 (0,74–2,60)	0,35
	A/A	0,00 (0)	1,29 (4)	0,01 (0,00–4,89)	0,59
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,19/0,18 (0,59)	0,164/0,17 (0,30)		
	Минорный аллель A (аллельн. мод.)			1,09 (0,61–1,94)	0,77
	T/T vs. T/A vs. A/A (аддитив. мод.)			0,99 (0,54–1,84)	0,98
	T/T vs. T/A + A/A (доминан. мод.)			0,89 (0,45–1,74)	0,73
	T/T + T/A vs. A/A (рецессив. мод.)			0,01 (0,00–*)	1,00
rs11031005 (FSHB)	T	90,40 (179)	90,67 (515)	0,97 (0,54–1,75)	1,00
	C	9,60 (19)	9,33 (53)	1,09 (0,57–1,84)	
	T/T	80,81 (80)	82,05 (233)	0,92 (0,50–1,73)	0,90
	T/C	19,19 (19)	17,25 (49)	1,14 (0,61–2,13)	0,79
	C/C	0,00 (0)	0,70 (2)	0,01 (0,00–11,74)	0,98
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,19/0,17 (0,59)	0,17/0,17 (1,00)		

● **Таблица (окончание).** Характеристика ассоциации GWAS-значимых полиморфных вариантов генов-кандидатов половых гормонов с риском развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом

● **Table (ending).** Characteristics of the association of GWAS-significant polymorphic variants of sex hormone candidate genes with the risk of developing combined proliferative diseases of the uterus in women with endometriosis

Локус (ген)	Аллели, генотипические классы	Женщины с изолированным эндометриозом (n = 103) % (n)	Женщины с эндометриозом и другими пролиферативными заболеваниями матки (n = 292) % (n)	OR (95% CI)	p
rs11031005 (FSHB)	Минорный аллель С (аллельн. мод.)			1,13 (0,64–2,00)	0,67
	T/T vs. T/C vs. C/C (аддитив. мод.)			1,13 (0,60–2,13)	0,71
	T/T vs. T/C + C/C (доминан. мод.)			1,08 (0,56–2,10)	0,81
	T/T + T/C vs. C/C (рецессив. мод.)			0,01 (0,00–*)	1,00
rs112295236 (SLC22A10)	C	92,50 (185)	94,01 (534)	0,79 (0,40–1,55)	0,56
	G	7,50 (15)	5,99 (34)	1,27 (0,65–2,48)	
	C/C	87,00 (87)	88,03 (250)	0,91 (0,44–1,91)	0,93
	C/G	11,00 (11)	11,97 (34)	0,91 (0,41–1,96)	0,94
	G/G	2,00 (2)	0,00 (0)	*	
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,11/0,14 (0,09)	0,12/0,11 (0,61)		
	Минорный аллель G (аллельн. мод.)			0,79 (0,40–1,55)	0,49
	C/C vs. C/G vs. G/G (аддитив. мод.)			0,72 (0,35–1,51)	0,39
	C/C vs. C/G + G/G (доминан. мод.)			0,91 (0,41–2,03)	0,82
	C/C + C/G vs. G/G (рецессив. мод.)			0,01 (0,00–*)	1,00
rs1641549 (TP53)	C	20,41 (40)	22,54 (128)	**	**
	T	79,59 (156)	77,46 (440)	**	**
	C/C	3,06 (3)	8,10 (23)	**	**
	C/T	34,69 (34)	28,87 (82)	**	**
	T/T	62,25 (61)	63,03 (179)	**	**
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,35/0,32 (0,76)	0,29/0,35 (0,01)	**	**
	Минорный аллель T (аллельн. мод.)			**	**
	C/C vs. C/T vs. T/T (аддитив. мод.)			**	**
	C/C vs. C/T + T/T (доминан. мод.)			**	**
	C/C + C/T vs. T/T (рецессив. мод.)			**	**
rs117585797 (ANO2)	C	98,96 (190)	97,35 (551)	2,59 (0,56–16,47)	0,31
	A	1,04 (2)	2,65 (15)	0,39 (0,06–1,79)	
	C/C	97,92 (94)	94,70 (268)	2,63 (0,56–16,96)	0,30
	C/A	2,08 (2)	5,30 (15)	0,38 (0,06–1,78)	0,30
	A/A	0 (0,00%)	0 (0,00%)	*	*
	H ₁ /H ₂ (P _{HWE})	0,02/0,02 (1,00)	0,05/0,05 (1,00)		
	Минорный аллель A (аллельн. мод.)			2,55 (0,55–11,77)	0,21
	C/C vs. C/A vs. A/A (аддитив. мод.)			4,29 (1,01–22,52)	0,05
	C/C vs. C/A + A/A (доминан. мод.)			4,29 (1,01–22,52)	0,05
	C/C + C/A vs. A/A (рецессив. мод.)			*	*

Примечание. OR – показатель отношения шансов, 95 CI – 95%-й доверительный интервал для отношения шансов, p – уровень значимости, H₁ – гетерозиготность наблюдаемая,

H₂ – гетерозиготность ожидаемая, P_{HWE} – уровень значимости отклонения от закономерности Харди – Вайнберга.

* Не определяется. ** Показатели не рассчитывались в связи с тем, что данный локус был исключен из анализа вследствие несоответствия закону Харди – Вайнберга.

Согласно данным литературы, эндометриоз – гормонозависимое заболевание, при котором наблюдается повышенное образование эстрогенов (локальный синтез эстрадиола) и резистентность к прогестерону [1]. Эстрогены влияют на пролиферацию клеток, ангиогенез, развитие воспаления через активацию продукции цитокинов, факторов роста, простагландинов, матриксных металлопротеиназ [35–37]. Эстрогенам отводится ключевая роль в развитии как эндометриоза, так и лейомиомы матки, гиперплазии эндометрия, для которых характерна гиперэстрогения (абсолютная, относительная, локальная) [32–34].

Ген *ANO2* (аноктамин 2), также известный как *TMEM16B* (трансмембранный белок 16B), относится к семейству кальций-активируемых хлоридных каналов (CaCCs). Этот ген является белок-кодирующим и участвует в процессах гомодимеризации белка и внутриклеточной активности CaCCs (по данным GeneCards). Имеются экспериментальные данные об экспрессии гена *ANO2* (вместе с геном *ANO1*, с которым *ANO2* тесно взаимодействует) в ткани

миометрия человека и мышцы [38]. Предполагается, что *ANO2/ANO1* функционально связаны с внутриклеточным потоком кальция как через кальциевые каналы клеточной мембраны, так и через внутриклеточное высвобождение из саркоплазматического ретикула [38].

ВЫВОДЫ

Генетический вариант A rs117585797 гена *ANO2* является рисковым фактором развития сочетанных пролиферативных заболеваний матки у женщин с эндометриозом. Молекулярно-генетический маркер rs117585797 обладает выраженным регуляторным потенциалом и находится в неравновесии по сцеплению ($r^2 \geq 0,2$) с 14 SNPs, которые также характеризуются значимым регуляторным влиянием.

Поступила / Received 09.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2024
Принята в печать / Accepted 30.01.2024

Список литературы / References

- Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):54–64. <https://doi.org/10.17116/repro2022280154>.
Adamyany LV, Andreeva EN. Endometriosis and its global impact on a woman's body. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):54–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2022280154>.
- Smolarz B, Szytło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>.
- Coccia ME, Nardone L, Rizzello F. Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):6162. <https://doi.org/10.3390/ijerph19106162>.
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1810764>.
- Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1020827. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>.
- Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):28–37. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
- Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):28–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
- Головченко ИО, Пономаренко ИВ, Чурносоев МИ. Современные данные об этиопатогенезе и факторах риска развития эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):41–48. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105141>.
- Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Modern view on the etiology-pathogenesis and risk factors of endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(5):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105141>.
- Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, Chapron C, Soliman AM, Chiuve S et al. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2021;14:9–25. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S261139>.
- Troia L, Luisi S. Sexual function and quality of life in women with endometriosis. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022;74(3):203–221. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05033-3>.
- Darbà J, Marsà A. Economic Implications of Endometriosis: A Review. *Pharmacoeconomics*. 2022;40(12):1143–1158. <https://doi.org/10.1007/s40273-022-01211-0>.
- Staal AH, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(4):321–324. <https://doi.org/10.1159/000441911>.
- Soliman AM, Fuldeore M, Snabes MC. Factors Associated with Time to Endometriosis Diagnosis in the United States. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(7):788–797. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6003>.
- Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354.e1–354.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>.
- Surrey ES, Soliman AM, Johnson SJ, Davis M, Castelli-Haley J, Snabes MC. Risk of Developing Comorbidities Among Women with Endometriosis: A Retrospective Matched Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(9):1114–1123. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6432>.
- Адамян ЛВ (ред.). *Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных*. М.: Изд-во Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; 2015. 92 с.
- Щукина НА, Буянова СН, Бабунашвили ЕЛ, Тихомирова ЕВ, Земскова НЮ, Глебов ТА. Современные подходы к медикаментозному лечению пациенток с сочетанными пролиферативными заболеваниями матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):102–108. <https://doi.org/10.17116/rosakush202222061102>.
- Schukina NA, Buyanova SN, Babunashvili EL, Tikhomirova EV, Zemskova NYu, Glebov TA. Current approaches to drug therapy in patients with concomitant proliferative uterine diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush202222061102>.
- Uimari O, Nazri H, Tapmeier T. Endometriosis and Uterine Fibroids (Leiomyomata): Comorbidity, Risks and Implications. *Front Reprod Health*. 2021;3:750018. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.750018>.
- Geethamala K, Murthy VS, Vani BR, Rao S. Uterine Leiomyomas: An ENIGMA. *J Midlife Health*. 2016;7(1):22–27. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.179170>.
- Lin KY, Yang CY, Lam A, Chang CY, Lin WC. Uterine leiomyoma is associated with the risk of developing endometriosis: A nationwide cohort study involving 156,195 women. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0256772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256772>.
- Masuda T, Low SK, Akiyama M, Hirata M, Ueda Y, Matsuda K et al. GWAS of five gynecologic diseases and cross-trait analysis in Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(1):95–107. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0495-1>.
- Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, Rahmioglu N, Uimari O, Cook JP et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4857. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>.
- Dvornyk V. Integrated in-depth bioinformatic analysis suggests *RELCH/KIAA1468*, *LINC02341*, and *AKAP11* as candidate genes for ages at menarche and menopause. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(3):220–231. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-2>.
- Головченко ИО. Генетические детерминанты уровня половых гормонов у больных эндометриозом. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):5–21. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.
- Golovchenko IO. Genetic determinants of sex hormone levels in endometriosis patients. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-1>.

24. Демакова НА. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(2):26–39. <http://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.
Demakova NA. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):26–39. (In Russ.) <http://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.
25. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, Verzilina I, Sorokina I, Yermachenko A et al. Candidate Genes for Age at Menarche Are Associated With Uterine Leiomyoma. *Front Genet*. 2021;11:512940. <http://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>.
26. Головченко ИО, Пономаренко ИВ, Чурносоев МИ. Генетические факторы развития эндометриоза (данные полногеномных исследований). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(3):30–36. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222203130>.
Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Genetic factors of endometriosis development (Data from full genome studies). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(3):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20222203130>.
27. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Ассоциация полиморфизма *ESR2* rs4986938 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4(4):66–72. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of *ESR2* rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;4(4):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>.
28. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D877–81. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>.
29. Москаленко МИ, Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):60–65. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>.
Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2019;25(1):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>.
30. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–575. <http://doi.org/10.1086/519795>.
31. Ruth KS, Campbell PJ, Chew S, Lim EM, Hadlow N, Stuckey BG et al. Genome-wide association study with 1000 genomes imputation identifies signals for nine sex hormone-related phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:284–290. <http://doi.org/10.1038/ejhg.2015.102>.
32. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2019;3(3):26–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Molecular mechanisms of and risk factors for endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;3(3):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31>.
33. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов – кандидатов. *Акушерство и гинекология*. 2019;1(1):13–18. <http://doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;1(1):13–18. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>.
34. Пономаренко ИВ, Чурносоев МИ. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;8(8):27–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
Ponomarenko IV, Churnosov MI. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;8(8):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
35. Klemmt PAB, Starzinski-Powitz A. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Curr Womens Health Rev*. 2018;14(2):106–116. <https://doi.org/10.2174/1573404813666170306163448>.
36. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:50–60. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006>.
37. Liang Y, Xie H, Wu J, Liu D, Yao S. Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0441-z>.
38. Bernstein K, Vink JY, Fu XW, Fu XW, Wakita H, Danielsson J et al. Calcium-activated chloride channels anoctamin 1 and 2 promote murine uterine smooth muscle contractility. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:688.e1–688.e10. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.018>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.И. Чурносоев
 Написание текста – И.О. Головченко, И.В. Пономаренко
 Обзор литературы – И.О. Головченко, И.В. Пономаренко
 Анализ материала – И.О. Головченко, И.В. Пономаренко
 Редактирование – М.И. Чурносоев

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail I. Churnosov
 Text development – Ilya O. Golovchenko, Irina V. Ponomarenko
 Literature review – Ilya O. Golovchenko, Irina V. Ponomarenko
 Material analysis – Irina V. Ponomarenko
 Editing – Mikhail I. Churnosov

Информация об авторах:

Головченко Илья Олегович, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ilyagolovchenko1@yandex.ru
Пonomarenko Ирина Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ponomarenko_i@bsu.edu.ru
Чурносоев Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Ilya O. Golovchenko, Postgraduate Student, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; ilyagolovchenko1@yandex.ru
Irina V. Ponomarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; ponomarenko_i@bsu.edu.ru
Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>; churnosov@bsu.edu.ru

Оценка профиля маточных кровотечений у женщин, использующих подкожный контрацептивный имплантат, содержащий этоногестрел: реальная клиническая практика

Е.А. Межевитинова[✉], e_mezhevitinova@oparina4.ru, В.Н. Прилепская, М.А. Кепша, Н.А. Ильясова, А.Н. Мгерян, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Н.М. Назарова

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

Резюме

Введение. Одним из ведущих направлений в охране репродуктивного здоровья населения является планирование беременности, в частности предупреждение и снижение числа аборт.

Цель. Оценить профиль маточных кровотечений и другие нежелательные явления, связанные с применением подкожного контрацептивного имплантата, содержащего этоногестрел (Импланон НКСТ®).

Материалы и методы. Были проанализированы данные медицинских карт пациенток (n = 153), применявших Импланон НКСТ® в период с 2013 по 2023 г., изучались записи о нежелательных явлениях, маточных кровотечениях, способах их коррекции и причинах прекращения применения имплантата.

Результаты. В течение 3 лет использования препарата Импланон НКСТ® медиана продолжительности эпизодов маточных кровотечений колебалась от 7 до 13 дней. В первые 3 мес. доля женщин с длительными кровотечениями была выше по сравнению со всеми другими периодами наблюдения и прогрессивно снижалась в течение первого года использования препарата с 41,2 до 15,8%. Медикаментозная коррекция потребовалась 40 пациенткам с жалобами на неудовлетворительный профиль маточных кровотечений, 14 женщин продолжили применение препарата Импланон НКСТ® после медикаментозной коррекции и повторного консультирования. Досрочное удаление имплантата потребовалось в 17,0% (n = 26) случаев. По причине планирования беременности досрочно удалили имплантат 13% (n = 20) пациенток. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были функциональные кисты яичников, масталгия, повышение аппетита, снижение либидо, головокружение, акне; большинство из них носили транзиторный характер, не требовали коррекции и не являлись причиной удаления имплантата.

Заключение. Количество эпизодов маточных кровотечений на фоне применения имплантата с этоногестрелом было сопоставимо с нормальным менструальным циклом. У части женщин наблюдались изменения профиля маточных кровотечений в виде аменореи, частых и длительных кровотечений, что снижало продолжительность использования данного метода контрацепции. При этом наиболее высокой эффективностью обладали комбинированные оральные контрацептивы по сравнению с другими препаратами, используемыми в схемах коррекции.

Ключевые слова: Импланон НКСТ®, этоногестрел, контрацептивный имплантат, профиль маточных кровотечений, нежелательные явления

Для цитирования: Межевитинова ЕА, Прилепская ВН, Кепша МА, Ильясова НА, Мгерян АН, Довлетханова ЭР, Абакарова ПР, Назарова НМ. Оценка профиля маточных кровотечений у женщин, использующих подкожный контрацептивный имплантат, содержащий этоногестрел: реальная клиническая практика. *Медицинский совет*. 2024;18(4):19–28. <https://doi.org/10.21518/ms2024-142>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessing the uterine bleeding profile in women using a subcutaneous contraceptive implant containing etonogestrel: Real-life clinical practice

Elena A. Mezhevitinova[✉], e_mezhevitinova@oparina4.ru, Vera N. Prilepskaya, Maria A. Kepsha, Natalia A. Ilyasova, Anna N. Mgeryan, Patimat R. Abakarova, Elmira R. Dovletkhanova, Niso M. Nazarova

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

Abstract

Introduction. Pregnancy planning is one of the leading areas in the population reproductive health care, in particular preventing and reducing the number of abortions.

Aim. To evaluate the uterine bleeding profile and other adverse events associated with the use of an etonogestrel subcutaneous contraceptive implant (Implanon NXT®).

Materials and methods. We analysed medical records of female patients ($n = 153$) who used Implanon NXT® in the period from 2013 to 2023, records of adverse events, uterine bleeding, bleeding management techniques and reasons given by women for discontinuing the use of implants.

Results. The median duration of uterine bleeding episodes ranged from 7 to 13 days within a three-year period of use of Implanon NXT®. During the first 3 months, the proportion of women with prolonged bleeding was higher as compared to all other observation periods and gradually decreased during the first year of use of the drug from 41.2 to 15.8%. 40 patients with complaints of unsatisfactory uterine bleeding patterns required adjustment of drug dosages; 14 women continued to use Implanon NXT® after adjustment of drug dosages and repeated visits. 17.0% ($n = 26$) of patients required early removal of the implant. Due to pregnancy planning, the implant was removed early in 13% ($n = 20$) of patients. The most common adverse events included functional ovarian cysts, mastalgia, increased appetite, decreased libido, dizziness, acne; most of them were transient and did not require any management, and were not considered the reason for implant removal.

Conclusion. The number of uterine bleeding episodes in patients using the etonogestrel implant was comparable to the normal menstrual cycle. Some women had changes in the uterine bleeding patterns, such as amenorrhea, frequent and prolonged bleeding, which reduced the duration of use of this contraception method. At the same time, combined oral contraceptives were the most effective as compared to other drugs used in correction regimens.

Keywords: Implanon NXT®, etonogestrel, contraceptive implant, uterine bleeding profile, adverse events

For citation: Mezhevitinova EA, Prilepskaya VN, Kepshe MA, Ilyasova NA, Mgeryan AN, Abakarova PR, Dovletkhanova ER, Nazarova NM. Assessing the uterine bleeding profile in women using a subcutaneous contraceptive implant containing etonogestrel: Real-life clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):19–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-142>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов¹. Одним из ведущих направлений в охране репродуктивного здоровья населения является планирование беременности, в частности предупреждение и снижение числа аборт [1]. В связи с этим использование эффективных и безопасных методов контрацепции играет ключевую роль в сохранении репродуктивного здоровья женщин.

Обратимая контрацепция длительного действия характеризуется высокой эффективностью и приемлемостью, не требует дополнительного участия женщины в процессе ее использования [2, 3]. К одним из самых эффективных методов контрацепции (индекс Перля – 0,05) [1] в настоящее время относится рентгеноконтрастный имплантат, содержащий 68 мг этоногестрела, – Импланон НКСТ®. Препарат представляет собой имплантат, помещенный в стерильный одноразовый аппликатор для подкожного применения длиной около 4 см, диаметром 2 мм. Этоногестрел – активный метаболит дезогестрела – прогестагена, являющегося структурным производным 19-нортестостерона и обладающего высоким сродством к прогестероновым рецепторам. Согласно мировой статистике, примерно 4,5 млн женщин в мире выбирают Импланон НКСТ® для контрацепции [4].

Механизм действия препарата Импланон НКСТ® включает:

- подавление высвобождения лютеинизирующего гормона, что препятствует овуляции;

- сгущение цервикальной слизи, что затрудняет проникновение сперматозоидов;

- атрофию эндометрия, что усложняет имплантацию оплодотворенной яйцеклетки [5].

Препарат имеет ряд предпочтений перед другими контрацептивными средствами. Имплантат, помещенный под кожу, обеспечивает постепенную и стабильную доставку гормонов в кровь, минуя первичный метаболизм в печени. Он не содержит эстрогенов и нивелирует пики прогестагена в плазме крови [6]. Средний уровень этоногестрела в сыворотке крови составляет 450 пг/мл с последующим снижением до 200 пг/мл к концу трехлетнего периода применения, что обеспечивает надежную контрацептивную защиту [7].

Как известно, применение любых гестагенсодержащих средств контрацепции связано с риском возникновения нежелательных явлений (НЯ). В большинстве работ отмечено, что самым частым НЯ на фоне применения имплантата с этоногестрелом является изменение профиля маточных кровотечений [8, 9]. Механизмы, ответственные за аномальные маточные кровотечения, до сих пор до конца не изучены, но, по-видимому, являются комбинированным результатом колебаний секреции яичниками эстрадиола и постоянного прогестагенного воздействия на железы эндометрия, строму и сосудистую систему [10, 11].

Целью данной работы явилась оценка профиля маточных кровотечений и других НЯ, связанных с применением подкожного контрацептивного имплантата, содержащего этоногестрел (Импланон НКСТ®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа проведена на базе научно-поликлинического отделения Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии

¹ Reproductive health. Available at: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/reproductive-health>.

и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (директор – академик РАН Г.Т. Сухих, руководитель научно-поликлинического отделения – д.м.н., профессор В.Н. Прилепская). Были проанализированы данные медицинских карт пациенток, применявших Импланон НКСТ® в период с 2013 по 2023 г., изучались записи о НЯ, маточных кровотечениях, способах их коррекции и причинах прекращения применения имплантата.

В анализ были включены 153 пациентки репродуктивного возраста от 18 до 48 лет с регулярным менструальным циклом или лактационной аменореей, ведущие активную половую жизнь и заинтересованные в обратимой контрацепции длительного действия. Женщины были соматически и психически здоровы и не имели противопоказаний к применению гормональных контрацептивов. У 65,3% ($n = 100$) пациенток имплантат вводился между 1-м и 5-м днем менструального цикла. В 24,2% случаев ($n = 37$) женщины переходили с комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на Импланон НКСТ®, в 10,5% ($n = 16$) имплантат вводился на фоне лактационной аменореи. Все пациентки вели менструальный календарь, отмечая в нем длительность и характер маточных кровотечений. Данные карт пациенток, включенных в анализ, были использованы на основании информированного добровольного согласия, подписанного ими при обращении в научно-поликлиническое отделение центра.

Поскольку нарушение регулярности маточных кровотечений является частым и ожидаемым явлением при применении контрацептивов, их анализ проводился отдельно от других НЯ. Для оценки профиля маточных кровотечений при применении методов гормональной контрацепции использовались 90-дневные интервалы – референсные периоды (РП, от англ. reference period), рекомендуемые ВОЗ [12]. Клинически важные показатели определялись для каждого РП, и к ним относились:

- аменорея – отсутствие маточных кровотечений на протяжении 90 дней;
- норма – 3–5 эпизодов маточных кровотечений за 90-дневный период;
- редкие кровотечения – менее 3 эпизодов маточных кровотечений за 90-дневный период, исключая аменорею;
- частые кровотечения – более 5 эпизодов маточных кровотечений за 90-дневный период;
- длительные кровотечения – эпизоды маточных кровотечений длительностью не менее 14 дней за 90-дневный период.

Первый день первого РП отсчитывался со дня установки имплантата. В анализ включались только те пациентки, у которых имелась полная информация о профиле кровотечений (заполненные менструальные дневники) за каждый РП. Были проанализированы возможные факторы (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, миома матки, хронический эндометрит), влияющие на профиль маточных кровотечений.

Схемы медикаментозной коррекции нежелательного профиля кровотечений при применении только прогестинсодержащих методов контрацепции (табл. 1)

основывались на кокрейновском систематическом обзоре 2013 г. [11]. В него вошли результаты 33 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 3677 женщин.

Коррекция неблагоприятного профиля маточных кровотечений проводилась у 40 (26,1%) пациенток. Применялись следующие группы препаратов:

- антифибринолитики – транексамовая кислота 1000 мг 3 р/сут №4 (согласно инструкции по применению, зарегистрированной в Российской Федерации);
- нестероидные противовоспалительные препараты – целекоксиб 200 мг 1 р/сут №5;
- ингибитор активности матриксных металлопротеаз – доксициклин 100 мг 2 р/сут №5;
- КОК – дроспиренон 3 мг и этинилэстрадиол 0,03 мг 1 р/сут №28.

Эффективность медикаментозной коррекции оценивалась по купированию клинических симптомов неудовлетворительного профиля кровотечений (частые и длительные). Прекращение кровотечений расценивали как полный эффект от проводимой терапии, уменьшение степени выраженности кровотечений – как частичный. Сохранение неудовлетворительного профиля кровотечения расценивали как отсутствие эффекта. При этом были исключены другие возможные причины возникновения частых или длительных кровотечений, такие как:

- беременность;
- патология шейки матки;
- инфекции, передаваемые половым путем;
- гиперплазия эндометрия, полип эндометрия;
- эндокринные нарушения (гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпролактинемия);
- прием некоторых лекарственных средств (антиагреганты, антикоагулянты, противосудорожные средства)².

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20. Проверка переменных на соответствие нормальному распределению (закону Гауса) осуществлялась с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Поскольку в ходе проверки было выявлено, что большинство переменных не подчинялось закону нормального распределения, результаты представлены в виде медианы с указанием квартилей ($Me (Q_1; Q_3)$). Данные, подчинявшиеся закону нормального распределения, представлены как среднее значение с указанием стандартного отклонения ($M \pm SD$). В зависимости от конкретных условий для сравнения связанных выборок использовали критерий Фридмана, парный критерий Уилкоксона и тест МакНемара. Оценка силы взаимосвязи между длительностью маточных кровотечений и сопутствующими гинекологическими заболеваниями, такими как аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, миома матки, хронический эндометрит, осуществлялась с помощью критерия Фи. Интерпретацию его значений проводили согласно рекомендациям Rea & Parker.

² FSRH Clinical Guideline: Progestogen-only Implant (February 2021, Amended July 2023). Available at: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/cec-ceu-guidance-implants-feb-2014/>.

- **Таблица 1.** Методы купирования нерегулярных маточных кровотечений при применении контрацептивов, содержащих только прогестины (систематический обзор H. Abdel-Aleem et al.) [11]
- **Table 1.** Methods for managing irregular uterine bleeding in patient using progestin-only contraceptives (systematic review by H. Abdel-Aleem et al.) [11]

Метод	Количество исследований	Режим применения
Эстрогены	12	Этинилэстрадиол внутрь 20 мкг/сут №10; 50 мкг/сут №7, 14, 20. 17β-эстрадиол (пластырь) 100 мкг/сут 6 нед.; 3 + 1 нед. перерыв №3. Эстроны сульфат внутрь 2,5 мг/сут №14. Эстрадиола ацетат (вагинальное кольцо) 0,1 мг/сут 3 мес.
Прогестагены	1	Левоноргестрел 30 мкг 2 р/сут №20
- Комбинированные оральные контрацептивы. - Эстрогены + прогестагены	3	Этинилэстрадиол 30 мкг/сут в режиме 21 + 7 до 3 мес. Этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 150 мкг №21. Этинилэстрадиол 50 мкг + левоноргестрел 250 мкг №20
Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов	7	Мифепристон 50, 100, 150 мг ежемесячно №6. Мифепристон 50 мг ежемесячно после установки ВМС-ЛНГ №3
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	1	Тамоксифен 10 мг 2 р/сут №10
Нестероидные противовоспалительные препараты	8	Целекоксиб 200 мг/сут №5. Ибупрофен 800 мг 2–3 р/сут №5. Мефенаминовая кислота 500 мг 1–2 р/сут №5. Ацетилсалициловая кислота 80 мг/сут №10. Напроксен 500 мг 2 р/сут в течение 4 нед. после установки ВМС-ЛНГ
Антифибринолитики	2	Транексамовая кислота 250–500 мг 4 р/сут №5
Ингибитор активности матриксных металлопротеаз	3	Доксициклин 100 мг 2 р/сут №5
Комбинации методов	4	Ацетилсалициловая кислота 80 мг/сут + витамин Е 200 мг/сут №10. Этинилэстрадиол 20 мкг/сут №10 + ибупрофен 800 мг 2 р/сут №5. Этинилэстрадиол 20 мкг/сут №5 + доксициклин 100 мг 2 р/сут №5. Этинилэстрадиол 20 мкг/сут №4 + мифепристон 50 мг однократно. Доксициклин 100 мг 2 р/сут №5 + мифепристон 50 мг однократно

Примечание. ВМС-ЛНГ – левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток на момент введения имплантата составлял $31,5 \pm 7,15$ года, а средний индекс массы тела – $22,1 \pm 3,6$ кг/м². Общая характеристика менструального цикла и репродуктивный анамнез представлены в табл. 2 и 3. Наиболее распространенным предыдущим гормональным методом контрацепции были КОК – 35,3% (n = 54).

Продолжительность использования имплантата и причины прекращения его использования

Данные о причинах удаления имплантата у женщин в разные сроки использования приведены в табл. 4. В течение 3 лет 69,3% пациенток (106/153) использовали имплантат согласно инструкции по применению, 30,7% (n = 47) женщин прекратили использование препарата Импланон НКСТ® до истечения срока. Досрочное прекращение использования имплантата в 13,0% (n = 20) случаев было связано с планированием беременности, в 17,0% (n = 26) – с неудовлетворительным профилем маточных кровотечений. Все пациентки были консультированы и получали медикаментозную коррекцию маточных кровотечений, из них у 7 (26,9%) женщин лечебный эффект отсутствовал и у 19 (73,1%) был частичным и краткосрочным.

Анализ профиля маточных кровотечений

Все женщины в зависимости от профиля кровотечений были разделены на 3 группы:

- 1-я группа – женщины с редкими эпизодами маточных кровотечений (менее 3 эпизодов за 90-дневный период);
- 2-я группа – женщины с нормальным количеством эпизодов маточных кровотечений (3–5 эпизодов за 90-дневный период);
- 3-я группа – женщины с частыми эпизодами маточных кровотечений (более 5 эпизодов за 90-дневный период).

Согласно данным, представленным в табл. 5, в течение 3 лет использования препарата Импланон НКСТ® медиана продолжительности эпизодов маточных кровотечений колебалась от 7 (5; 11) до 13 (10; 18) дней. За все время применения имплантата наблюдалось относительно постоянное распределение эпизодов маточных кровотечений. Медиана эпизодов маточных кровотечений составила 3 эпизода в каждом РП. Частые или длительные кровотечения наблюдались у 5,9 и 20,2% пациенток соответственно. Максимальная статистически значимая продолжительность эпизодов кровотечения наблюдалась в первом РП по сравнению со всеми другими (p < 0,001). Также в первый РП применения препарата Импланон НКСТ® доля женщин с длительными кровотечениями была статистически значимо выше по сравнению со всеми другими

● **Таблица 2.** Характеристика менструального цикла
● **Table 2.** Characteristics of the menstrual cycle

Показатель	Значение
Менархе, М ± SD, лет	13,2 ± 1,5
Возраст начала половой жизни, М ± SD, лет	17,3 ± 1,9
Менструация, n (%):	
• обильная;	41 (26,8)
• умеренная;	82 (53,6)
• регулярная;	137 (89,5)
• лактационная аменорея	16 (10,5)

● **Таблица 3.** Репродуктивный анамнез, Ме (Q1; Q3)
● **Table 3.** Reproductive history, Ме (Q1; Q3)

Показатель	Значение
Беременности	2 (1; 3)
Роды	1 (1; 2)
Аборты	0 (0; 1)

● **Таблица 4.** Причины удаления имплантата у женщин в разные сроки использования
● **Table 4.** Reasons for removing an implant in women within different periods of use

Продолжительность применения, мес.	Количество, n	Количество, %	Причина удаления, n (%)
36	119	77,3	Истечение срока использования – 106 (89,1%). Неудовлетворенность профилем кровотечений – 2 (1,7%). Планирование беременности – 11 (9,2%)
24	27	17,6	Неудовлетворенность профилем кровотечений – 19 (70,4%). Планирование беременности – 7 (25,9%). Другое* – 1 (3,7%)
12	7	4,6	Неудовлетворенность профилем кровотечений – 5 (71,4%). Планирование беременности – 2 (28,6%)

* Усиление болезненности в молочных железах (масталгии) на фоне фиброзно-кистозной мастопатии.

● **Таблица 5.** Характеристика эпизодов маточных кровотечений на фоне использования препарата Импланон НКСТ®
● **Table 5.** Characteristics of uterine bleeding episodes reported on Implanon NXT® use

Референсный период, мес.	N	Эпизоды кровотечений, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	Продолжительность эпизодов кровотечения, дни, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	Длительные (14 дней и более)	
				Ме (Q ₁ ; Q ₃)	n (%)
1 (1–3)	153	3 (3; 4)	13 (10; 18)	22 (18; 33)	63 (41,2)
2 (4–6)	153	3 (3; 4)	10 (7; 14)	21 (17; 27)	41 (26,8)
3 (7–9)	150	3 (3; 5)	10 (7; 14)	19 (18; 23)	33 (22)
4 (10–12)	146	3 (3; 4)	8 (6; 12)	18 (16; 22)	23 (15,8)
5 (13–15)	137	3 (1; 4)	7 (5; 11)	19 (17; 25)	19 (13,9)
6 (16–18)	129	3 (1; 4)	9 (5; 11)	17 (16; 22)	18 (13,9)
7 (19–21)	119	3 (1; 4)	8 (5; 11)	21 (17; 29)	20 (16,8)
8 (22–24)	119	3 (1; 4)	8 (5; 11)	21 (18; 25)	15 (12,6)
9 (25–27)	117	3 (1; 4)	9 (6; 12)	19 (16; 24)	20 (17,1)
10 (28–30)	113	3 (2; 4)	10 (7; 14)	20 (17; 25)	26 (23)
11 (11–33)	109	3 (2; 4)	9 (7; 12)	19 (17; 22)	25 (22,9)
12 (34–36)	106	3 (2; 4)	9 (6; 12)	17 (15; 21)	17 (16)

периодами наблюдения ($p < 0,05$) и прогрессивно снижалась в течение первого года использования препарата с 41,2 до 15,8%.

Частые эпизоды кровотечений прогрессивно снижались после первого года использования препарата Импланон НКСТ® с 10,0 до 1,9%. Аменорея в первый год наблюдений встречалась у 24,8%, во второй – у 21,2% и в третий – у 14,8% женщин и не была статистически значимой ($p > 0,05$). Нормальный профиль маточных кровотечений за все время исследования наблюдался у 45,7% пациенток, и их распределение по РП не было статистически значимым ($p > 0,05$) (табл. 6).

Оценка длительности эпизодов кровотечений осуществлялась исходя из следующих позиций:

- а) длительность каждого из эпизодов кровотечений в РП была менее 14 дней;
- б) длительность каждого из эпизодов кровотечений в РП была более 14 дней;
- в) в РП отмечались эпизоды кровотечений длительностью как менее, так и более 14 дней (рис. 1).

● **Таблица 6.** Характеристика профиля маточных кровотечений на фоне использования препарата Импланон НКСТ®, n (%)

● **Table 6.** Characteristics of uterine bleeding patterns observed on Implanon NXT® use, n (%)

Референсный период, мес.	N	Аменорея	Редко	Нормально	Часто
1 (1–3)	153	32 (20,9)	24 (15,7)	85 (55,6)	12 (7,8)
2 (4–6)	153	37 (24,2)	19 (12,4)	83 (54,2)	14 (9,2)
3 (7–9)	150	42 (28)	27 (18)	66 (44)	15 (10)
4 (10–12)	146	38 (26)	33 (22,6)	62 (42,5)	13 (8,9)
5 (13–15)	137	30 (21,9)	39 (28,5)	58 (42,3)	10 (7,3)
6 (16–18)	129	29 (22,5)	40 (31)	53 (41,1)	7 (5,4)
7 (19–21)	119	25 (21)	39 (32,8)	49 (41,2)	6 (5)
8 (22–24)	118	23 (19,5)	37 (31,4)	53 (44,9)	5 (4,2)
9 (25–27)	117	19 (16,2)	42 (35,9)	51 (43,6)	5 (4,3)
10 (28–30)	113	18 (16)	39 (34,5)	52 (46)	4 (3,5)
11 (31–33)	109	16 (14,7)	41 (37,6)	49 (44,9)	3 (2,8)
12 (34–36)	106	13 (12,3)	40 (37,7)	51 (48,1)	2 (1,9)

Доля женщин с длительностью эпизодов кровотечений до 14 дней преобладала в каждой из групп, с длительностью каждого из эпизодов кровотечений более 14 дней не имела статистически значимых различий между 1-й и 2-й группой ($p > 0,05$) и отсутствовала в 3-й группе, с эпизодами кровотечений длительностью как менее, так и более 14 дней была статистически значимо выше во 2-й группе по сравнению с 1-й и 3-й группами ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

Другие нежелательные явления

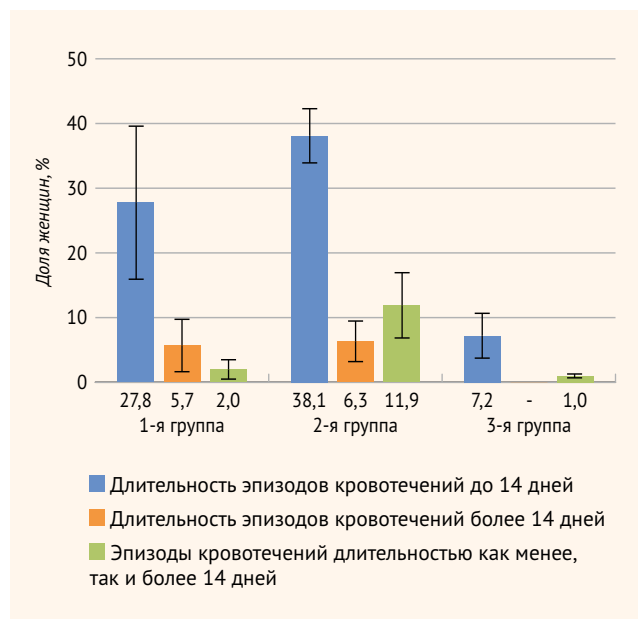
Поскольку нарушение регулярности маточных кровотечений является частым и ожидаемым класс-эффектом при применении только прогестагенсодержащих контрацептивов, анализ других НЯ проводился отдельно. При применении препарата Импланон НКСТ® другие НЯ наблюдались у 71 (46,4%) женщины, при этом те или иные явления проявлялись как изолированно, так и в сочетании. Следует отметить, что наиболее частыми НЯ при использовании Импланона НКСТ® являлись функциональные кисты яичников (32,0%), которые диагностировались чаще всего на 2-м и 3-м году наблюдений. Досрочное прекращение применения имплантата было отмечено у 1 пациентки с масталгией на фоне фиброзно-кистозной мастопатии. Другие НЯ носили транзиторный характер, не требовали коррекции и не являлись причиной для удаления имплантата (рис. 2).

Медикаментозная коррекция при неудовлетворительном профиле маточных кровотечений

Медикаментозная коррекция проводилась у 40 пациенток с жалобами на неудовлетворительный профиль маточных кровотечений (частые или длительные). У 17 (42,5%) женщин коррекция осуществлялась

● **Рисунок 1.** Доля женщин с различной длительностью эпизодов кровотечений в зависимости от его профиля (редкие, нормальные, частые)

● **Figure 1.** Proportion of women with different duration of bleeding episodes according to bleeding patterns (rare, normal, frequent)

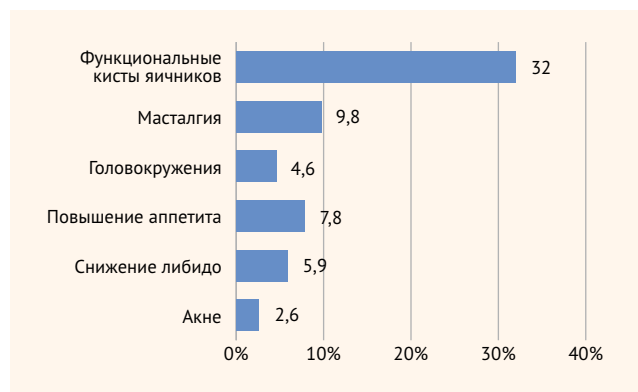


антифибринолитиками, у 13 (32,5%) – нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторы активности матриксных металлопротеаз использовались у 6 (15,0%) пациенток, КОК – у 4 (10,0%). КОК обладали 100%-ю эффективностью, тогда как другие используемые препараты имели полный, частичный эффект или были неэффективны. Следует отметить, что коррекция проводилась на протяжении нескольких РП, и в большинстве случаев после окончания применения препаратов кровотечения возобновлялись. Продолжили применение препарата Импланон НКСТ® после медикаментозной терапии и повторного консультирования 14 женщин.

Проведенный с помощью критерия Фи анализ для уточнения силы связи между неудовлетворительным

● **Рисунок 2.** Доля нежелательных явлений при применении препарата Импланон НКСТ®, %

● **Figure 2.** Percentage of adverse events reported on Implanon NXT® use, %



профилем маточных кровотечений и сопутствующей гинекологической патологии (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, миома матки, хронический эндометрит) не выявил статистически значимой связи ($p > 0,05$).

За все время наблюдения не зафиксировано беременностей ни у одной пациентки на фоне применения препарата Импланон НКСТ®. У всех пациенток, прекративших применение препарата Импланон НКСТ® в связи с планированием беременности, она наступила в первые 3–6 мес. после удаления контрацептива.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность имплантата с этоногестролом и быстрое восстановление фертильности после его удаления доказана в нескольких крупных исследованиях. Так, в исследовании Н.В. Croxatto и L. Mäkräinen [13] в течение 53 530 циклов (4103 человеко-лет) не было отмечено ни одной беременности (индекс Перля – 0,0; 95% доверительный интервал 0,00–0,09), при этом после удаления препарата наблюдалось быстрое восстановление овуляции. В другом исследовании, в котором участвовало 46 женщин, не использующих контрацепцию после извлечения имплантата, беременность наступила через 1–18,5 нед. у 24% пациенток, что подтверждает данные фармакологических исследований, отрицающих накопления этоногестрела в организме [14]. В 2007 г. в обзоре Крейновского было отмечено, что при использовании препарата Импланон НКСТ® у 26 972 женщин не было зарегистрировано ни одной беременности [15]. Наши результаты подтверждают данные других исследователей. За время наблюдения ни у одной пациентки не зафиксировано наличия беременности на фоне применения имплантата, а после его извлечения у всех женщин, планирующих беременность, она наступила через 3–6 мес. Таким образом, Импланон НКСТ® является высокоэффективным и обратимым методом контрацепции.

Несколько исследований подтвердили, что имплантат с этоногестролом является безопасным и приемлемым методом контрацепции [16–18]. Основными НЯ, связанными с применением имплантата с этоногестролом, являются непредсказуемые маточные кровотечения, увеличение массы тела, акне, головная боль, масталгия, эмоциональная лабильность и боли в животе [9]. S. Funk et al. в многоцентровом клиническом исследовании с участием 330 женщин показали, что частыми НЯ, приводящими к прекращению применения имплантата, помимо нарушения профиля маточных кровотечений, были эмоциональная лабильность (6,1%), увеличение массы тела (3,3%), депрессия (2,4%) и акне (1,5%) [14]. Еще одним НЯ, встречающимся на фоне применения исключительно прогестагенсодержащих гормональных контрацептивов, является образование функциональных кист яичников [19]. Группа авторов под руководством М.М. Hidalgo [20] опубликовали результаты проспективного сравнительного исследования между этоногестрол-высвобождающим имплантатом (Implanon), левоноргестрол-высвобождающим имплантатом (Jadelle)

и TCu380A – внутриматочной системой. Кисты яичников были обнаружены через 3 мес. после начала использования Implanon, Jadelle и TCu380A в 5,2; 13,0 и 1,9% случаев и через 12 мес. – в 26,7; 14,6 и 1,2% соответственно. Важно отметить, что у женщин, использующих имплантат с этоногестролом, в данном исследовании кисты регрессировали за 7–72 дня.

Так как неблагоприятный профиль маточных кровотечений является достаточно частым явлением, мы оценивали его отдельно от других НЯ. По нашим данным, самым часто встречающимся НЯ были функциональные кисты яичников (32%), масталгия беспокоила 9,8% женщин, повышение аппетита – 7,8%, снижение либидо – 5,9%, головокружение – 4,6%, акне – 2,6%. Обращает на себя внимание тот факт, что функциональные кисты яичников были диагностированы чаще всего на 2-м и 3-м году использования имплантата, которые подвергались обратному развитию в течение 3 мес. Возникновение функциональных кист яичников, возможно, связано с различными факторами, в том числе длительным воздействием этоногестрела на фолликулогенез в яичниках, однако для уточнения патогенеза их возникновения необходимы дальнейшие исследования. Наблюдаемые НЯ были транзиторными, не требовали коррекции и не являлись причиной удаления имплантата. Только 1 пациентке было проведено досрочное извлечение имплантата, которое было связано с масталгией на фоне фиброзно-кистозной мастопатии. Таким образом, применение имплантата с этоногестролом может сопровождаться развитием различных НЯ, которые редко приводят к досрочному удалению имплантата и не требуют лечения (за исключением неудовлетворительного профиля маточных кровотечений).

Особенностью всех только гестагенсодержащих контрацептивов, в том числе и подкожного имплантата с этоногестролом, является изменение менструального цикла. Группой исследователей под руководством D. Mansour et al. [8] были проанализированы данные 11 клинических исследований с участием 923 женщин, в которых анализировался характер кровотечений и причины прекращения применения имплантата. У 22% женщин, применявших имплантат с этоногестролом, в первые 3 мес. развивалась аменорея, у 33% отмечались редкие кровянистые выделения, и у 20% менструальноподобные реакции оставались регулярными. В то же время у 1/4 женщин кровотечения были длительными и (или) обильными. Только 11,3% пациенток прекратили использование контрацептива из-за неудовлетворительного профиля кровотечений. Основной причиной удаления имплантата явились длительные и частые кровотечения. Исследование приемлемости и побочного действия этоногестрела в 12 медицинских центрах Швейцарии ($n = 1183$) продемонстрировало, что только у 11% женщин сохранялся регулярный менструальный цикл, у 28% – кровотечения были редкими и у 15% – продолжительными. У 23,7% пациенток, наблюдавшихся в течение года, пришлось преждевременно извлечь имплантат в основном из-за продолжительных и частых кровотечений

(45%) [21]. Согласно данным проведенного в США проспективного исследования ($n = 330$), ациклические кровотечения – самое частое проявление побочного действия имплантата с этоногестрелом: по этой причине его пришлось удалить у 43 женщин [14].

Наши данные согласуются с результатами других исследований. За все время наблюдения нормальный профиль маточных кровотечений отмечался у 45,7%. Частые или длительные кровотечения наблюдались у 5,9 и 20,2% пациенток соответственно. После введения препарата Импланон НКСТ® в течение первого года использования аменорея встречалась у 24,8% и к концу третьего года – у 14,8% женщин. Таким образом, частота аменореи снижалась с течением времени применения имплантата. В 17,0% ($n = 26$) случаев потребовалось досрочное удаление имплантата, связанное с неудовлетворительным профилем маточных кровотечений.

Механизм изменения характера кровотечений при использовании контрацептивов, содержащих только прогестаген, сложен и не до конца понятен [22, 23]. Эндометриальные железы, строма и сосудистая сеть постоянно подвергаются воздействию прогестагена и одновременно колеблющегося уровня эстрогена в результате неполной супрессии яичников. Считается, что это нарушает ангиогенез эндометрия, в результате чего образуются тонкостенные, растянутые, хрупкие поверхностные микрососуды, которые легко кровоточат при незначительных нагрузках. Все исследования подтверждают, что неудовлетворительный профиль маточных кровотечений является самым частым НЯ, который может приводить к досрочному удалению имплантата. После установки имплантата характер кровотечения предсказывает общие показатели продолжения применения контрацепции. Женщины с благоприятным профилем кровотечений на фоне применения имплантата с большей вероятностью продолжают долгосрочную контрацепцию. При этом стоит отметить, что у одной и той же женщины тип кровотечений может меняться с течением времени применения имплантата.

С целью снижения частоты возникновения продолжительных и частых кровотечений изучались пути их коррекции. В 2007 г. Кокрейновская библиотека выпустила систематический обзор [24] (в 2013 г. он был обновлен [11]), посвященный лечению ациклических кровотечений на фоне применения только прогестагенсодержащих контрацептивов. Судя по результатам данного обзора, приведенные схемы лечения могут помочь в купировании продолжающегося кровотечения у женщин, применяющих только прогестагенсодержащий контрацептив. Применение некоторых схем возможно для регулирования ациклических кровотечений в краткосрочной перспективе, но полученные результаты должны быть воспроизведены в крупномасштабных исследованиях. Выводы кокрейновского обзора не подтверждают рутинного клинического использования любой из схем лечения или профилактики для оказания какого-либо воздействия, кроме краткосрочного; ни в одном из исследований не было описано средне- или долгосрочных

положительных эффектов. Обзор был посвящен изучению медикаментозной коррекции, однако авторы отмечают, что правильное консультирование перед началом использования метода контрацепции может помочь подготовить женщин к возможным нарушениям профиля кровотечений и улучшить показатели продолжения использования метода.

По нашим данным, наиболее высокой эффективностью обладали КОК по сравнению с другими препаратами, используемыми в схемах коррекции. Достаточно часто назначение терапии требовалось в течение нескольких РП, и в большинстве случаев после окончания применения препаратов кровотечения возобновлялись. После проведенной медикаментозной коррекции и консультирования 35,0% (14/40) женщин продолжили использовать данный контрацептив.

Таким образом, ациклические кровотечения являются самым частым НЯ, которое может потребовать дополнительного консультирования и медикаментозного лечения. Подробное консультирование женщин перед установкой имплантата с этоногестрелом повышает вероятность длительного применения данного контрацептива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подкожный имплантат, содержащий этоногестрел, является высокоэффективным обратимым методом контрацепции длительного действия и не требует дополнительного участия со стороны женщины. На фоне контрацепции препаратом Импланон НКСТ® ни у одной пациентки, включенной в исследование, не наступила беременность. Восстановление фертильности отмечалось через 3–6 мес. после извлечения имплантата.

Количество эпизодов маточных кровотечений на фоне применения имплантата с этоногестрелом было сопоставимо с нормальным менструальным циклом у женщин, не использующих контрацепцию. У части пациенток наблюдались изменения профиля маточных кровотечений в виде аменореи, редких, частых и длительных кровотечений. Пациентки с неудовлетворительным профилем маточных кровотечений нуждались в дополнительном обследовании и медикаментозной коррекции, после проведения которой и консультирования 35,0% женщин продолжили использовать данный контрацептив. Неудовлетворительный профиль маточных кровотечений приводил к досрочному удалению имплантата у 17,0% женщин, у 13% ($n = 20$) досрочное удаление имплантата потребовалось по причине планирования беременности.

Тщательное консультирование до и после назначения препарата Импланон НКСТ® повышает его приемлемость. Врачу следует информировать пациентку о возможных изменениях менструального цикла и их безопасности для ее организма. При грамотном консультировании 95,4% женщин продолжали использование препарата Импланон НКСТ® более года.



Поступила / Received 12.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2024
Принята в печать / Accepted 13.03.2024

Список литературы / References

1. Сухих ГТ, Прилепская ВН, Аганезова НВ, Андреева ЕН, Баранов ИИ, Долгушина НВ и др. *Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е изд., 2015»*. М.; 2023. 272 с. Режим доступа: <https://phlebounion.ru/files/uploads/News/files/2023%20Национальные%20критерии%20приемлемости%20контрацепции%202023.pdf>.
2. Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;66:28–40. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.12.002>.
3. Hubacher D, Spector H, Monteith C, Chen PL, Hart C. Long-acting reversible contraceptive acceptability and unintended pregnancy among women presenting for short-acting methods: a randomized patient preference trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):101–109. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.033>.
4. Beyene GN, Assefa N, Mokonnen TM, Ejigu HB, Yadeta TA. Early Implanon discontinuation and associated factors among Implanon women users visiting public health facilities, in Kembata zone of Southern Ethiopia: An institution based cross-sectional study. *Front Glob Womens Health*. 2022;3:909411. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.909411>.
5. Thaxton L, Lavelanet A. Systematic review of efficacy with extending contraceptive implant duration. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(1):2–8. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12696>.
6. Rocca ML, Palumbo AR, Visconti F, Di Carlo C. Safety and Benefits of Contraceptives Implants: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):548. <https://doi.org/10.3390/ph14060548>.
7. Coelingh Bennink HJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Implanon, a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(Suppl. 2):12–20. <https://doi.org/10.1080/14730782.2000.12288981>.
8. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(Suppl. 1):13–28. <https://doi.org/10.1080/13625180801959931>.
9. Ramdhan RC, Simonds E, Wilson C, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Complications of Subcutaneous Contraception: A Review. *Cureus*. 2018;10(1):e2132. <https://doi.org/10.7759/cureus.2132>.
10. Hickey M, d'Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception*. 2002;65(1):75–84. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(01\)00292-x](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(01)00292-x).
11. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gaffield ML, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD003449. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003449.pub5>.
12. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1986;34(3):253–260. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(86\)90006-5](https://doi.org/10.1016/0010-7824(86)90006-5).
13. Croxatto HB, Mäkräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception*. 1998;58(Suppl. 6):915–975. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(98\)00118-8](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(98)00118-8).
14. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*. 2005;71(5):319–326. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.11.007>.
15. Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD001326. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001326.pub2>.
16. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vázquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;90(3):228–233. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.06.007>.
17. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh Bennink H, van Beek A. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. *Hum Reprod*. 1999;14(4):976–981. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.4.976>.
18. Bhatia P, Nangia S, Aggarwal S, Tewari C. Implanon: subdermal single rod contraceptive implant. *J Obstet Gynaecol India*. 2011;61(4):422–425. <https://doi.org/10.1007/s13224-011-0066-z>.
19. Croxatto HB. Progestin implants. *Steroids*. 2000;65(10-11):681–685. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(00\)00124-0](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(00)00124-0).
20. Hidalgo MM, Lisono C, Juliato CT, Espejo-Arce X, Monteiro I, Bahamondes L. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. *Contraception*. 2006;73(5):532–536. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.12.012>.
21. Bitzer J, Tschudin S, Alder J. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: a retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004;9(4):278–284. <https://doi.org/10.1080/13625180400017503>.
22. Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception*. 2011;83(5):202–210. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.08.001>.
23. Smith SK. Steroids and endometrial breakthrough bleeding: future directions for research. *Hum Reprod*. 2000;15(Suppl. 3):197–202. https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_3.197.
24. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003449. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003449.pub3>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Межевитинова, В.Н. Прилепская

Написание текста – В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, М.А. Кепша, Н.А. Ильясова, А.Н. Мгерян, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Н.М. Назарова

Сбор и обработка материала – Е.А. Межевитинова, Н.А. Ильясова

Анализ материала – Е.А. Межевитинова, Н.А. Ильясова, М.А. Кепша

Редактирование – В.Н. Прилепская, А.Н. Мгерян, П.Р. Абакарова, Э.Р. Довлетханова, Н.М. Назарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Mezhevitinova, Vera N. Prilepskaya

Text development – Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitinova, Maria A. Kepscha, Natalia A. Ilyasova, Anna N. Mgeryan, Elmira R. Dovletkhanova,

Patimat R. Abakarova, Niso M. Nazarova

Collection and processing of material – Elena A. Mezhevitinova, Natalia A. Ilyasova

Material analysis – Elena A. Mezhevitinova, Natalia A. Ilyasova, Maria A. Kepscha

Editing – Vera N. Prilepskaya, Anna N. Mgeryan, Patimat R. Abakarova, Elmira R. Dovletkhanova, Niso M. Nazarova

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

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., врач – акушер-гинеколог, ведущий научный сотрудник научного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая научно-поликлиническим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Кепша Мария Александровна, врач – акушер-гинеколог научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4201-1360>

Ильясова Наталья Александровна, врач – акушер-гинеколог научно-поликлинического отделения, врач клинической лабораторной диагностики, научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0665-3515>

Мгерян Анна Нерсесовна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, 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; <https://orcid.org/0000-0003-0574-1230>

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., врач – акушер-гинеколог, 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; <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>

Information about the authors:

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Leading Researcher at the Scientific and Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Vera N. Prilepskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Maria A. Kepscha, Obstetrician-Gynecologist at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4201-1360>

Natalia A. Ilyasova, Obstetrician-Gynecologist at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0665-3515>

Anna N. Mgeryan, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0574-1230>

Patimat R. Abakarova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Senior Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>

Elmira R. Dovletkhanova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Senior Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>

Niso M. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Leading Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>

Возможности реализации репродуктивной функции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников

А.Ш. Абдулаева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6680-6400>, abdulaeva.a.00@gmail.com

П.И. Кузьмина¹, <https://orcid.org/0009-0004-0098-1774>, kuzmina_p_i@student.sechenov.ru

К.Р. Бахтияров², <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский государственный социальный университет; 129226, Россия, Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1

Резюме

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) напрямую влияет на репродуктивное здоровье женщин во всем мире. В настоящее время изучение данной патологии становится все более актуальным вопросом из-за широкого распространения ПНЯ среди женского населения. Помимо генетической предрасположенности важную роль в развитии преждевременной недостаточности яичников играет возрастающее количество операций на яичниках за счет развития хирургии, а также лучевая и химиотерапия онкологических заболеваний, приводящая к преждевременному истощению фолликулярного запаса в яичниках. Важной составляющей лечения женщин с ПНЯ является не только купирование нежелательных симптомов менопаузы, предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений и переломов из-за снижения минеральной плотности костей, но и возможность реализации своей репродуктивной функции в дальнейшем. Поэтому женщинам с ПНЯ при отсутствии наступления спонтанной беременности в естественном цикле могут быть предложены другие методы лечения. Таким женщинам может быть рекомендовано донорство яйцеклеток, но при желании пациентки обрести генетически родственных себе детей такой вариант лечения может не подойти. В таком случае возможна трансплантация оогональных стволовых клеток, фрагментация коры яичника или PRP-терапия. Женщинам, которым предстоит пройти курс химио- и лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний, рекомендуется провести реимплантацию корковой ткани яичника для сохранения фертильности. Если существует риск переноса злокачественных клеток при данном методе лечения, то примордиальные фолликулы могут быть изолированы из ткани яичника, выращены и активированы *in vitro*, оплодотворены и перенесены в полость матки. Альтернативным выбором для женщины с ПНЯ может служить ЭКО с переносом эмбриона суррогатной матери, что позволит ей реализовать свои репродуктивные планы.

Ключевые слова: донорство ооцитов, преждевременная недостаточность яичников, ранняя менопауза, заместительная гормональная терапия, ЭКО, ИКСИ, PRP, мезенхимальные стволовые клетки пуповины человека

Для цитирования: Абдулаева АШ, Кузьмина ПИ, Бахтияров КР. Возможности реализации репродуктивной функции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. *Медицинский совет*. 2024;18(4):30–36. <https://doi.org/10.21518/ms2024-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of reproductive function realization in patients with premature ovarian insufficiency

Afet Sh. Abdulaeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6680-6400>, abdulaeva.a.00@gmail.com

Polina I. Kuzmina¹, <https://orcid.org/0009-0004-0098-1774>, kuzmina_p_i@student.sechenov.ru

Kamil R. Bakhtiyarov², <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>, doctorbah@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Russian State Social University; 4, Bldg. 1, Vilgelm Pik St., Moscow, 129226, Russia

Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) directly affects the reproductive health of women all over the world. Currently, the study of this pathology is becoming an increasingly important issue due to the widespread prevalence of premature menopause in the female population. In addition to genetic predisposition, an important role in the development of premature menopause is played by the increasing number of ovarian surgeries due to the development of surgery, as well as radiation and chemotherapy for cancer, leading to premature depletion of the follicular reserve in the ovaries. An important component of treatment for women with POI is not only the management of undesirable symptoms of menopause, prevention of cardiovascular complications and fractures due to decreased bone mineral density, but also the possibility of realizing their reproductive function in the future. Therefore, other treatment options may be offered to women with POI in the absence of spontaneous pregnancy in the natural cycle. Oocyte donation may be recommended for such women, but this treatment option may not be suitable if the patient wishes to have genetically related children. In such a case, oogonal stem cell transplantation, ovarian cortex fragmentation or PRP therapy are possible. In women who will undergo chemotherapy and radiation therapy for cancer,

reimplantation of ovarian cortical tissue is recommended to preserve fertility. If there is a risk of malignant cell transfer with this treatment modality, primordial follicles can be isolated from ovarian tissue, cultured and activated in vitro, fertilized, and transferred into the uterine cavity. IVF with surrogate embryo transfer may be an alternative choice for a woman with NPT, which allows her to realize her reproductive plans.

Keywords: oocyte donation, premature ovarian insufficiency, premature menopause, early menopause, hormone replacement therapy, IVF, ICSI, PRP, human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells

For citation: Abdulaeva ASh, Kuzmina PI, Bakhtiyarov KR. Possibilities of reproductive function realization in patients with premature ovarian insufficiency. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-126>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Менопауза, по определению ВОЗ, – отсутствие менструаций в течение 12 мес. при отсутствии каких-либо других патологических причин. Средний возраст наступления менопаузы – 51 год, в то время как прекращение менструаций до 40 лет называется преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), от 40 до 45 – ранней менопаузой, а после 55 лет – поздней менопаузой [1–3].

ПНЯ страдают 0,1% женщин в возрасте до 30 лет и 1% женщин в возрасте до 40 лет. Ранняя менопауза возникает у женщин до 45 лет в 5% случаев [4]. Однако в настоящее время обсуждается факт более широкого распространения данной патологии среди женского населения. К примеру, в некоторых исследованиях сообщается о диагностировании преждевременной недостаточности яичников у 3,7%, а ранней менопаузы – от 12,2 до 24,6%. Следует отметить, что распространенность ПНЯ и ранней менопаузы оказалась ниже в странах с высоким индексом человеческого развития и равнялась 3,6 и 10,3% соответственно. В странах с более низким уровнем жизни, напротив, эти патологии встречались чаще (4,9 и 23,8 соответственно) [5, 6].

ФАКТОРЫ РИСКА И ЭТИОЛОГИЯ

Факторами риска развития ПНЯ являются: случаи ранней менопаузы в семейном анамнезе (у матери или сестры), раннее менархе (до 11 лет), девочки от многоплодной беременности (риски ПНЯ у них до 40 лет в 3 раза выше, чем в популяции, и в 5 раз выше – до 45 лет, при этом распространенность ПНЯ у детей от моно- и dizиготной беременности одинакова), недостаточный вес девочки при рождении (низкое количество примордиальных фолликулов в яичниках), отсутствие родов (чем выше паритет, тем меньше вероятность ранней менопаузы; более того, отсутствие родов в совокупности с ранним менархе повышает риск ранней менопаузы до 5 раз), короткий регулярный менструальный цикл (менее 25 дней) в возрасте от 18 до 22 лет, курение (риски преждевременной недостаточности яичников до 40 лет выше в 2 раза, чем в популяции, а риски до 45 лет – на 80% из-за антиэстрогенного эффекта, причем чем выше доза никотина и стаж курения, тем эти риски выше), недостаток массы тела (риск ранней менопаузы более чем в 2 раза выше, чем в популяции; недостаток жировой ткани приводит к снижению секреции ими эстрогенов и лептина, который

способствует нормальному функционированию репродуктивной системы женщины; напротив, у женщин с избыточным весом менопауза происходит позже) [7].

В большинстве случаев этиология ПНЯ остается неясной. Генетические факторы являются причиной данной патологии в 20% случаев, а хромосомные аномалии встречаются у 10% пациенток. Патогенные варианты генов, расположенных в X-хромосоме, приводят к преждевременной недостаточности яичников. Например, миссенс-мутация в костном морфогенетическом белке 15 (BMP15) у женщин с нормальным кариотипом 46, XX приводит к недостаточности яичников [8]. BMP15 представляет собой фактор роста ооцитов, принадлежащий к семейству трансформирующих факторов роста-бета (TGF- β), который участвует в развитии фолликулов в качестве регулятора многих процессов гранулезных клеток. Ген BMP15 локализован в Xp11.2 и экспрессируется исключительно в ооцитах на протяжении всего фолликулогенеза, стимулируя его и обеспечивая рост клеток гранулезы. Патогенные варианты этого гена у гомозиготных носителей приводят к блоку фолликулогенеза и снижению пролиферации гранулезных клеток, а у гетерозиготных носителей – к более высокой частоте овуляции [9, 10]. Мембранный компонент рецептора прогестерона 1 (PGRMC1) (Xq22-q24) экспрессируется в различных тканях, например в печени, почках, надпочечниках, матке и лейкоцитах, и участвует в передаче сигналов прогестерона в репродуктивной системе, а также опосредует антиапоптотическое действие прогестерона на клетки гранулезы. В этом гене были выявлены миссенс-мутации, которые приводили к снижению антиапоптотического действия прогестерона на клетки гранулезы из-за нарушения активации митохондриального цитохрома P450, что было причиной гибели клеток яичников и, как следствие, возникновения преждевременной недостаточности яичников [11]. Одной из наиболее частых причин данной патологии является премутация гена FMR1 (Xq27.3). Люди, которые «несут» премутацию, имеют от 55 до 200 копий повтора CGG (нормальное число повторов < 45), эти повторяющиеся аллели также нестабильны при передаче следующему поколению и имеют риск расширения до полной мутации. Наличие > 200 повторов CGG вызывает синдром ломкой X-хромосомы. У 20% женщин с премутацией гена FMR1 диагностируют ПНЯ, снижение овариального резерва и умственную отсталость [12, 13]. Женщины с недостаточностью яичников или повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в возрасте до

40 лет без известной причины должны пройти скрининг на определение у них премутации FMR-1 [14].

К ятрогенным факторам относятся операции на органах малого таза, в т. ч. резекция яичников, а также лучевая и химиотерапия при онкологических заболеваниях [15]. Также возможна аутоиммунная этиология преждевременной недостаточности яичников. В. Ishizuka et al выяснили, что в 45% случаев женщины с ПНЯ имеют положительные тесты на аутоантитела, такие как антинуклеарные антитела, анти-ДНК-антитела, ревматоидный фактор, антикардиолипиновые антитела, антитела к тиреопероксидазе. По их данным, аутоиммунным заболеванием, наиболее часто связанным с ПНЯ, является гипотиреоз, за которым по частоте встречаемости следовал гиперпаратиреоз [16].

ДИАГНОСТИКА

Диагностические критерии ПНЯ согласно последним рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) – возраст менее 40 лет, олиго- или аменорея в течение не менее 4 мес. и содержание ФСГ > 25 МЕ/л в двух пробах с интервалом > 4 нед. Всем женщинам с неятрогенной формой ПНЯ необходимо провести кариотипирование и генетический тест на наличие премутации FMR-1, а в случае выявления Y-хромосомы – рекомендовать двустороннюю гонадэктомию [17].

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Медикаментозное лечение

Нелеченая ПНЯ ассоциирована с сокращением длительности жизни женщины в основном из-за ранней манифестации сердечно-сосудистых заболеваний. Осложнениями этого заболевания являются симптомы менопаузы: приливы, потливость, бессонница, диспареуния, сухость слизистых оболочек, учащенное мочеиспускание, депрессия и тревога, когнитивные нарушения, снижение минеральной плотности костной ткани, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [18–20]. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) у таких пациенток нивелирует эти симптомы. ЗГТ рекомендуется использовать до возраста естественной менопаузы (т. е. до 50–51 года), за исключением случаев, при которых у женщины обнаруживают эстроген-зависимое новообразование [21]. У женщин с недостаточностью яичников проведение заместительной гормональной терапии необходимо для их полноценного здоровья и улучшения качества жизни. Прием ЗГТ не повышает риск развития рака молочной железы до наступления возраста естественной менопаузы [17].

Оральные контрацептивы содержат сильнодействующий синтетический эстроген этинилэстрадиол, который обеспечивает фармакологическую, а не физиологическую заместительную дозу этого гормона и оказывает неблагоприятное воздействие на липидный профиль и гемостатические факторы, приводя к повышению риска венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). 17β-эстрадиол, где активным компонентом является физиологический эстроген, может быть предпочтительнее комбинированных

оральных контрацептивов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников в отношении здоровья костей и сердечно-сосудистой системы [22]. Трансдермальный эстрадиол более безопасен в отношении ВТЭО, чем пероральные его формы. Трансдермальный эстроген позволяет избежать метаболизма первого прохождения через печень и обеспечивает более высокие уровни циркулирующего эстрадиола в плазме крови при более низкой лечебной дозе [23]. Учитывая недостаточность данных об оптимальном пути введения препаратов, предпочтение пациентки является одним из определяющих факторов подбора терапии, поскольку это значительно повышает приверженность лечению [22].

В одном из недавних исследований женщинам с ПНЯ и контрольной группе женщин с нормальным менструальным циклом того же возраста была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Минеральная плотность костей (МПК) шейки бедренной кости у женщин с исследуемой патологией оказалась равной в среднем 0,92 г/см², а у здоровых женщин этот показатель был равен 1,05 г/см². По полученным данным, женщины из первой группы имеют более низкие показатели МПК, чем женщины из контрольной группы [24]. В другом исследовании выявили низкое содержание витамина D (<30 нг/мл) у 58% женщин с преждевременной недостаточностью яичников и низкими показателями МПК (z-score < -2), у 49% потребление кальция было менее 1000 мг в день, 23% не занимались регулярными физическими нагрузками, 10% курили более 2 сигарет в день, 18% имели вес < 55 кг, при этом эти женщины не получали ЗГТ. Женщины, у которых постановка диагноза ПНЯ была отсрочена более чем на 1 год после манифестации, имели более низкую МПК, чем женщины, которым диагноз поставили в течение первого года заболевания. Эти данные говорят о том, что диагноз ПНЯ необходимо ставить в кратчайшие сроки после обращения пациентки к врачу с целью минимизации риска переломов и сердечно-сосудистых катастроф в будущем [25]. Что касается лечения, ЗГТ приводит к повышению МПК в большей степени, чем прием комбинированных оральных контрацептивов [26].

Донорство яйцеклеток

Донорство яйцеклеток является наиболее приемлемым методом достижения беременности при ПНЯ в настоящее время, однако такой вариант лечения может не устраивать женщин, желающих обрести генетически родственных себе детей по религиозным, социальным или другим убеждениям. Этот факт делает необходимым поиск других методов лечения ПНЯ, при которых женщины достигнут беременности путем использования их собственных ооцитов и собственного генетического материала [17].

Реймплантация корковой ткани яичника или активация примордиальных фолликулов in vitro как возможность сохранения фертильности после химио- и лучевой терапии, оперативного вмешательства на яичниках

Некоторым женщинам репродуктивного возраста необходимо проведение гонадотоксичной химиотерапии (преимущественно алкилирующими агентами), лучевой

терапии и/или оперативного вмешательства в связи с онкологическим заболеванием (лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лейкомия, рак молочной железы и т. д.), системным заболеванием или заболеванием яичников (эндометриоидная киста яичника, двусторонние доброкачественные новообразования яичников). Такое агрессивное воздействие на организм вызывает острую недостаточность яичников, и криоконсервация ооцитов и/или эмбрионов является лучшим вариантом сохранения фертильности. Такой же подход целесообразен при семейном анамнезе этого заболевания и при ситуациях, когда женщина откладывает деторождение на определенный срок по личным соображениям. Однако, разовьется недостаточность яичников или нет, зависит от исходного овариального резерва каждой отдельно взятой женщины. Если девочка в препубертате и/или пациентка не может отложить химиотерапию, то предлагается следующий вариант сохранения ее фертильности: забор ткани яичника посредством множественной биопсии и создание из этой ткани кортикальных полосок; далее – криоконсервация с помощью медленной заморозки; после разморозки, если нет риска переноса малигнизированных клеток, производят либо трансплантацию полосок из корковой ткани в мозговой слой яичника (если сохранился хотя бы один яичник), либо реимплантацию в специально созданное перитонеальное «гнездо» (если ни одного яичника нет) после успешного лечения рака или достижения ремиссии. Однако трансплантация криоконсервированной кортикальной ткани яичника не может быть выполнена, когда существует риск реимплантации злокачественных клеток, как это наблюдается, например, у больных лейкомией. В таком случае примордиальные фолликулы могут быть изолированы из ткани яичника, выращены и активированы *in vitro*, оплодотворены и перенесены в полость матки. Изолированные фолликулы можно также поместить в каркас, состоящий из фибрина (тем самым создав искусственный яичник) и далее трансплантировать на поверхность сохранного яичника или поместить в специально созданное перитонеальное «гнездо». Если женщина в постпубертате и она может отложить химиотерапию приблизительно на 2 нед., возможно проведение стимуляции яичников и забор зрелых яйцеклеток; далее – витрификация, заморозка, экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона в полость матки. Витрификация яйцеклеток подходит также женщинам со снижением фертильности в связи с возрастом и женщинам с неонкологическими заболеваниями [27, 28]. Реимплантация овариальной ткани в брюшную полость приводит к восстановлению активности яичника более чем в 95% случаев. Функционирование такого яичника сохраняется в течение 5 лет [29]. Первая беременность после этой процедуры была зафиксирована в 2004 г. [30], вторая – в 2005 г. [31]. Обе закончились живорождением. К июню 2017 г. количество родов живым плодом после данной процедуры у пациенток с ПНЯ составило более 130. В исследовании J. Donnez et al. приняли участие 111 женщин с реимплантированной тканью коркового слоя яичника. У 32 из них родился живой ребенок, следовательно, вероятность живорождения составила 29% [32].

Трансплантация оогональных стволовых клеток

Общепринятой является информация о том, что большинство самок млекопитающих в отличие от самцов при рождении наделены невозобновляемым пулом ооцитов, из которых будет отбираться определенное количество для овуляции на протяжении всей репродуктивной жизни до тех пор, пока пул не исчерпается. Однако более свежие исследования указывают на то, что физиология ооцитов имеет большую степень пластичности, чем считалось ранее. Новые работы, проведенные несколькими лабораториями по всему миру, продемонстрировали, что яичники взрослых самок млекопитающих содержат отдельную популяцию митотически активных постнатальных женских зародышевых стволовых клеток (другой термин – оогональные стволовые клетки), которые могут генерировать ооциты в старшем возрасте и обеспечивать нео-оогенез. Среди отличительных свойств оогональных стволовых клеток – стабильный кариотип после длительного размножения и способность спонтанно инициировать программу дифференцировки в ооциты либо после культивирования *in vitro*, либо после трансплантации в ткань яичника. Чтобы подтвердить, что свежeweделенные клетки являются стволовыми клетками, а не ооцитами, исследователи провели ПЦР-анализ с обратной транскрипцией профиля экспрессии генов, специфичных для зародышевых клеток и ооцитов: *Fragilis*, *Mvh*, *Tert*, *Dazl*, *Prdm1*, *Gapdh*, *Nobox*, *Zp3* и *Gdf9*. Результаты показали, что все специфические гены клеток зародышевой линии, включая *Fragilis*, *Mvh*, *Tert*, *Dazl* и *Prdm1*, были положительными для оогональных стволовых клеток, в то время как специфические гены ооцитов, включая *Nobox* и *Zp3*, были отрицательными. После трансплантации таких стволовых клеток в яичники бесплодных мышей произошла их трансформация в зрелые ооциты и оплодотворение с рождением потомства [33–35]. Также оказалось возможным выделение из криосохраненной коры яичников оогональных стволовых клеток, 95% которых оказались жизнеспособными. Это количество жизнеспособных зародышевых клеток аналогично количеству этих клеток из свежих образцов ткани яичника, и это предполагает, что данная клеточная популяция, по-видимому, устойчива к температурному стрессу при замораживании и оттаивании [36–39].

Фрагментация коры яичника

Было обнаружено, что в яичнике млекопитающих фрагментация коры яичника на маленькие кубики нарушает сигнальный путь Hippo за счет увеличения полимеризации G-актина в F-актин. Увеличение ядерной транслокации YAP в этом случае стимулирует экспрессию факторов роста (CCN) и ингибиторов апоптоза (BIRC), что в конечном итоге приводит к росту фолликулов [40, 41]. В исследование K. Kawamura et al об эффективности метода фрагментации яичников вошли 27 пациенток с ПНЯ в возрасте $37,3 \pm 5,8$ года и большой продолжительностью аменореи ($6,8 \pm 2,1$ года). При лапароскопической операции яичники женщин с преждевременной недостаточности яичников удаляли и разрезали на кусочки (1×1 см толщиной 1–2 мм), затем проводили их витрификацию. Следует отметить, что после гистологического

исследования случайно отобранных образцов ткани яичника у 13 из 27 пациенток были обнаружены остаточные фолликулы. Витрифицированные кусочки яичников размораживали и фрагментировали на ~100 кубиков ($1 \times 1 \times 1$ мм) с последующей инкубацией с Акт-стимулирующими препаратами в течение 2 дней. Затем кубики коры яичников в количестве 40–80 единиц аутоотрансплантировали под серозную оболочку фаллопиевых труб путем второй лапароскопической операции. После еженедельного трансвагинального ультразвукового мониторинга при стимуляции яичников рост фолликулов был обнаружен у восьми пациенток, и все они относились к группе с гистологическими признаками наличия остаточных фолликулов. У пяти пациенток зрелые ооциты были успешно извлечены для интрацитоплазматической инъекции спермы (ИКСИ) с использованием спермы мужа. У одной из пациенток наступила беременность и в срок родился здоровый ребенок мужского пола [42]. Первые роды по методу фрагментации яичников были в 2013 г. (по шкале Апгар 9/10) [42], вторые – в 2015 г. (8/10) и третьи – в 2016 г. Все 3 ребенка родились здоровыми (8 и 9 баллов по шкале Апгар) [43]. В 2020 г. были сообщения о 4 развивающихся беременностях, возникших после использования данного метода. Отличием было лишь то, что образцы ткани яичника после оттаивания аутооттрансплантировали напрямую, без культивирования с Акт-стимуляторами [44].

Введение аспирата костного мозга в яичники

Sh. Gupta et al описали первый в мире случай успешной беременности и родов у 45-летней женщины с преждевременной недостаточностью яичников после введения аспирата костного мозга в яичники. Аспирация костного мозга (около 120 мл) проводилась из заднего гребня подвздошной кости под местной анестезией. После центрифугирования и седиментации аспирата было получено 16 мл стволовых клеток. Учитывая небольшой размер яичников, доступ к которым вагинальным путем был затруднен, и их затруднительную фиксацию, пациентке была проведена лапароскопическая инстиляция 1–2 мл стволовых клеток в 3–4 участка обоих яичников. Через 8 нед. на УЗИ органов малого таза выявили по два фолликула в каждом яичнике. Была произведена пункция этих фолликулов, оплодотворение одного из них, их заморозка и перенос эмбриона в следующем цикле. Беременность протекала без осложнений. Путем кесарева сечения в 38 нед. родилась девочка весом 2,7 кг. Ребенок имел высокую оценку по шкале Апгар [45].

PRP-терапия

R. Soumya et al. в недавнем систематическом обзоре рассмотрели влияние интраовулярной инстиляции аутологичной тромбоцитарной массы (PRP) на восстановление овариального резерва и результаты ИКСИ у 663 пациенток с ПНЯ. Систематический поиск проводился с января 2000 г. по ноябрь 2020 г. Во всех рассмотренных исследованиях сравнивали параметры овариального резерва (антимюллеров гормон (АМГ), ФСГ и количество антральных фолликулов до и после инфузии аутологичной тромбоцитарной массы). В конечном итоге было отобрано 4 статьи.

В 2 работах из 4 было статистически значимое увеличение уровня АМГ после PRP-терапии, значения ФСГ уменьшались. Число антральных фолликулов после PRP-терапии статистически значимо увеличилось. Результаты ИКСИ с точки зрения общего количества извлеченных ооцитов, количества эмбрионов с двумя пронуклеусами, частоты оплодотворения, количества эмбрионов на стадии дробления, количества эмбрионов хорошего качества и частоты отмены цикла улучшались после инфузии PRP по сравнению с предыдущим циклом без инфузии PRP. Женщины, у которых не было антрального фолликула, хуже реагировали на лечение, чем женщины хотя бы с одним. Вдобавок женщины с максимально высоким содержанием ФСГ и минимальным содержанием АМГ также плохо поддавались терапии [46].

ЭКО с переносом эмбриона суррогатной матери

Женщинам с ПНЯ может помочь ЭКО с переносом аутологичного или донорского эмбриона суррогатному носителю. Например, женщины с данным заболеванием, связанным с синдромом Тернера (45X0), или женщины с мозаичным кариотипом 46X0/46XX не только бесплодны или субфертильны, но и имеют повышенный риск расслоения или разрыва аорты во время беременности. Учитывая повышенный риск материнской смертности, синдром Тернера считается относительным противопоказанием для беременности и абсолютным противопоказанием при наличии сердечной аномалии, вторичной по отношению к синдрому Тернера [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПНЯ постепенно становится очень актуальной и значимой проблемой в наше время, т.к. все больше женщин откладывают деторождение по тем или иным причинам. Назначение заместительной гормональной терапии пациенткам с преждевременной недостаточностью яичников является первичной профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза и значительно улучшает качество их жизни. Донорство яйцеклеток – наиболее оптимальный метод наступления беременности у женщин с ПНЯ, однако такой вариант лечения может не устраивать женщин, желающих обрести генетически родственных себе детей по религиозным, социальным или другим убеждениям. Этот факт делает необходимым поиск других методов лечения ПНЯ, при которых женщины достигнут беременности путем повышения собственной фертильности. Этими методами могут быть, например, интраовулярная инстиляция аутологичной тромбоцитарной массы (PRP-терапия), интраовулярное введение аспирата костного мозга, фрагментация яичников и их ретрансплантация в область вблизи маточных труб с дальнейшей стимуляцией овуляции и т.д. Необходимо проведение дальнейших исследований, связанных с возможностью наступления беременности с помощью собственных яйцеклеток женщин с ПНЯ.



Поступила / Received 15.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2024
Принята в печать / Accepted 19.03.2024

Список литературы / References

- Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1996;866:1–107. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8942292>.
- Shifren JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause.* 2014;21(10):1038–1062. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000319>.
- InterLACE Study Team. Variations in reproductive events across life: a pooled analysis of data from 505 147 women across 10 countries. *Hum Reprod.* 2019;34(5):881–893. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez015>.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of Premature Ovarian Failure. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 1987;42:182–183. <https://doi.org/10.1097/00006254-198742030-00020>.
- Rostami Dovom M, Bidhendi-Yarandi R, Mohammad K, Farahmand M, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Prevalence of premature ovarian insufficiency and its determinants in Iranian populations: Tehran lipid and glucose study. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01228-1>.
- Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019;22(4):403–411. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738>.
- Mishra GD, Chung HF, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas.* 2019;123:82–88. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.008>.
- Rossetti R, Di Pasquale E, Marozzi A, Bione S, Toniolo D, Grammatico P et al. BMP15 mutations associated with primary ovarian insufficiency cause a defective production of bioactive protein. *Hum Mutat.* 2009;30(5):804–810. <https://doi.org/10.1002/humu.20961>.
- Bodin L, Di Pasquale E, Fabre S, Bontoux M, Monget P, Persani L, Mulsant P. A novel mutation in the bone morphogenetic protein 15 gene causing defective protein secretion is associated with both increased ovulation rate and sterility in Lacune sheep. *Endocrinology.* 2007;148(1):393–400. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0764>.
- Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *Am J Hum Genet.* 2004;75(1):106–111. <https://doi.org/10.1086/422103>.
- Mansouri MR, Schuster J, Badhai J, Stattin EL, Lösel R, Wehling M et al. et al. Alterations in the expression, structure and function of progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) in premature ovarian failure. *Hum Mol Genet.* 2008;17(23):3776–3783. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn274>.
- Barros F, Carvalho F, Barros A, Dória S. Premature ovarian insufficiency: clinical orientations for genetic testing and genetic counseling. *Porto Biomed J.* 2020;5(3):e62. <https://doi.org/10.1097/pbj.0000000000000062>.
- Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZL. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):787–808. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv036>.
- ACOG Committee Opinion No. 469: Carrier screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol.* 2010;116(4):1008–1010. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181fae884>.
- Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2012;27(7):2201–2207. <https://doi.org/10.1093/humrep/des104>.
- Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:626924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626924>.
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>.
- Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767–776. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415>.
- Archer DF. Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric.* 2009;12(Suppl. 1):26–31. <https://doi.org/10.1080/13697130903013452>.
- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2007;69(11):1074–1083. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6>.
- Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):3975–4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>.
- Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open.* 2017;2017(2):hox007. <https://doi.org/10.1093/hropen/hox007>.
- Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric.* 2012;15(Suppl. 1):11–17. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.669624>.
- Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto AM, Costa JV, Costa-Paiva L. Factors associated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(2):177–181. <https://doi.org/10.1007/s00404-008-0881-3>.
- Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2277–2283. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1878>.
- Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(9):3497–3505. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4063>.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1657–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1614676>.
- Chae-Kim JJ, Gavrilova-Jordan L. Premature Ovarian Insufficiency: Procreative Management and Preventive Strategies. *Biomedicines.* 2018;7(1):2. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010002>.
- Luyckx V, Dolmans MM, Vanacker J, Legat C, Fortuño Moya C, Donnez J, Amorim CA. A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1149–1156. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.025>.
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;364(9443):1405–1410. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17222-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17222-X).
- Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2005;353(3):318–321. <https://doi.org/10.1056/NEJMc055237>.
- Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril.* 2015;104(5):1097–1098. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.005>.
- Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2012;97(2):282–284. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.049>.
- Ding X, Liu G, Xu B, Wu C, Hui N, Ni X et al. Human GV oocytes generated by mitotically active germ cells obtained from follicular aspirates. *Sci Rep.* 2016;6:28218. <https://doi.org/10.1038/srep28218>.
- Zhang C, Wu J. Production of offspring from a germline stem cell line derived from prepubertal ovaries of germline reporter mice. *Mol Hum Reprod.* 2016;22(7):457–464. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw030>.
- Silvestris E, Cafforio P, D'Oronzo S, Felici C, Silvestris F, Loverro G. In vitro differentiation of human oocyte-like cells from oogonal stem cells: single-cell isolation and molecular characterization. *Hum Reprod.* 2018;33(3):464–473. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex377>.
- Guo K, Li CH, Wang XY, He DJ, Zheng P. Germ stem cells are active in postnatal mouse ovary under physiological conditions. *Mol Hum Reprod.* 2016;22(5):316–328. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw015>.
- Martin JJ, Woods DC, Tilly JL. Implications and Current Limitations of Oogenesis from Female Germline or Oogonal Stem Cells in Adult Mammalian Ovaries. *Cells.* 2019;8(2):93. <https://doi.org/10.3390/cells8020093>.
- Silvestris E, Minoia C, Guarini A, Opinto G, Negri A, Dellino M et al. Ovarian Stem Cells (OSCs) from the Cryopreserved Ovarian Cortex: A Potential for Neo-Oogenesis in Women with Cancer-Treatment Related Infertility: A Case Report and a Review of Literature. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(5):2309–2320. <https://doi.org/10.3390/cimb44050157>.
- Vo KCT, Kawamura K. Ovarian Fragmentation and AKT Stimulation for Expansion of Fertile Lifespan. *Front Reprod Health.* 2021;3:636771. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.636771>.
- Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2015;30(3):608–615. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu353>.
- Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(43):17474–17479. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312830110>.
- Zhai J, Yao G, Dong F, Bu Z, Cheng Y, Sato Y et al. In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian

- Insufficiency Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4405–4412. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1589>.
44. Ferreri J, Fàbregues F, Calafell JM, Solernou R, Borrás A, Saco A et al. Drug-free in-vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation as a therapeutic option in patients with primary ovarian insufficiency. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(2):254–260. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.11.009>.
 45. Gupta S, Lodha P, Karthick MS, Tandulwadkar SR. Role of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Therapy for Follicular Recruitment in Premature Ovarian Insufficiency: Review of Literature and a Case Report of World's First Baby with Ovarian Autologous Stem Cell Therapy in a Perimenopausal Woman of Age 45 Year. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(2):125–130. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_57_18.
 46. Panda SR, Sachan S, Hota S. A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency. *Cureus.* 2020;12(12):e12037. <https://doi.org/10.7759/cureus.12037>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ш. Абдулаева, П.И. Кузьмина, К.Р. Бахтияров

Написание текста – А.Ш. Абдулаева

Сбор и обработка материала – А.Ш. Абдулаева, П.И. Кузьмина

Редактирование – К.Р. Бахтияров

Contribution of authors:

Concept of the article – Afet Sh. Abdulaeva, Polina I. Kuzmina, Kamil R. Bakhtiyarov

Text development – Afet Sh. Abdulaeva

Collection and processing of material – Afet Sh. Abdulaeva, Polina I. Kuzmina

Editing – Kamil R. Bakhtiyarov

Информация об авторах:

Абдулаева Афет Шафаятовна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; abdulaeva.a.00@gmail.com

Кузьмина Полина Игоревна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kuzmina_p_i@student.sechenov.ru

Бахтияров Камил Рафаэлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Российский государственный социальный университет; 129226, Россия, Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1; doctorbah@mail.ru

Information about the authors:

Afet Sh. Abdulaeva, Student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; abdulaeva.a.00@gmail.com

Polina I. Kuzmina, Student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kuzmina_p_i@student.sechenov.ru

Kamil R. Bakhtiyarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian State Social University; 4, Bldg. 1, Vilgelm Pik St., Moscow, 129226, Russia; doctorbah@mail.ru

Опыт применения комбинированного препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, у женщин репродуктивного возраста

М.В. Юрова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, m_yurova@oparina4.ru

Е.А. Межевитинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, e_mezhevitinova@oparina4.ru

П.Р. Абакарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

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

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

Резюме

Введение. Неготовность женщины к вступлению в беременность в силу социальных и соматических факторов сопряжена с высоким риском ее прерывания и сопутствующих осложнений. Необходим персонализированный подбор метода контрацепции, максимально соответствующий потребностям женщины, в т. ч. в достижении неконтрацептивных эффектов.

Цель. Оценить показатели эффективности, безопасности и комплаентности при применении комбинированного препарата (3 мг дроспиренона + 20 мкг этинилэстрадиола) у женщин в раннем и зрелом репродуктивном периоде.

Материалы и методы. На базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России проведено исследование, включившее 68 женщин (синдром поликистозных яичников (СПКЯ), $n = 31$, аденомиоз, $n = 20$, миома матки, $n = 7$, сочетание 2 и более из перечисленных диагнозов, $n = 10$) репродуктивного возраста (18–34 года), принимавших комбинированный контрацептивный препарат в течение 6 и более месяцев. Контроль результатов выполнен на основании мониторинга в виде опроса.

Результаты. Среднее время применения препарата составило 9 ($Q_1 - Q_3$: 8–11) мес. Через 3 и 6 мес. 77,8 и 100% наблюдаемых, соответственно, отметили снижение выраженности симптомов ПМС. 91,7% ($n = 11/12$) пациентов отметили субъективное снижение выраженности акне и/или гирсутизма через 6 мес. 91,3% ($n = 21/23$) женщин с обильными болезненными менструациями отметили нормализацию профиля кровотечений (объема менструальной кровопотери). 95,6% (65 пациенток из 68) отметили 100%-ную комплаентность в применении препарата.

Выводы. Препарат Димиа обладает благоприятным профилем клинической и фармакологической безопасности и эффективности наряду с полной обратимостью контрацептивного действия при актуализации вопроса реализации репродуктивной функции. Преимущества препарата заключаются в достижении хорошо изученных неконтрацептивных эффектов, в которых заинтересованы пациентки с СПКЯ, внутренним эндометриозом и миомой матки, в виде купирования проявлений ПМС и снижения выраженности дисменореи, а также косметических несовершенств кожи (высыпания по типу акне, гирсутизм). Таким образом, препарат может быть рекомендован женщинам репродуктивного возраста в качестве надежного контрацептивного средства, а также для достижения неконтрацептивных эффектов.

Ключевые слова: гирсутизм, дроспиренон, контрацепция, предменструальный синдром, эндометриоз

Для цитирования: Юрова МВ, Межевитинова ЕА, Абакарова ПР. Опыт применения комбинированного препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(4):38–46. <https://doi.org/10.21518/ms2024-113>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using drospirenone/ethinyl estradiol combination in women of reproductive age

Mariia V. Iurova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, m_yurova@oparina4.ru

Elena A. Mezhevitinova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, e_mezhevitinova@oparina4.ru

Patimat R. Abakarova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

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

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

Abstract

Introduction. A woman's unwillingness to enter pregnancy due to social and somatic factors is associated with a high risk of its termination and concomitant complications. A personalized selection of a method of contraception is necessary, which best meets the needs of a woman, including in achieving non-contraceptive effects.

Aim. To evaluate the effectiveness, safety and compliance indicators when using a combined drug (3 mg of drospirenone + 20 mcg of ethinyl estradiol) in women in the early and mature reproductive period.

Materials and methods. A study involving 68 women (polycystic ovary syndrome (PCOS), $n = 31$, adenomyosis, $n = 20$, uterine fibroids, $n = 7$, a combination of 2 or more diagnoses) was conducted on the basis of the Scientific polyclinic Department of the V.I. Kulakov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation) of reproductive age (18–34 years) who took a combined contraceptive drug for 6 months or more. The control of the results was carried out on the basis of monitoring in the form of a survey.

Results. The average time of use of the drug was 9 (Q_1 – Q_3 : 8–11) months. After 3 and 6 months, 77.8% (21/27) и 100% of the observed patients, respectively, noted a decrease in the severity of PMS symptoms. 91.7% ($n = 11/12$) of patients noted a subjective decrease in the severity of acne and/or hirsutism after 6 months. 91.3% ($n = 21/23$) of women with copious painful menstruation noted normalization of the bleeding profile (volume of menstrual blood loss). 95.6% (65 patients out of 68) noted 100% compliance in the use of the drug.

Conclusions. The drug Dimia has a favorable profile of clinical and pharmacological safety and efficacy, along with the complete reversibility of contraceptive action when actualizing the issue of the realization of reproductive function. The advantages of the drug are to achieve well-studied non-contraceptive effects, in which patients with PCOS, internal endometriosis and uterine fibroids are interested, in the form of relieving manifestations of PMS and reducing the severity of dysmenorrhea, as well as cosmetic skin imperfections (acne-type rashes, hirsutism). Thus, the drug can be recommended to women of reproductive age as a reliable contraceptive, as well as to achieve non-contraceptive effects.

Keywords: contraception, drospirenone, hirsutism, premenstrual syndrome, endometriosis

For citation: Iurova MV, Mezhevitinova EA, Abakarova PR. Experience of using drospirenone/ethinyl estradiol combination in women of reproductive age. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-113>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неготовность женщины к вступлению в беременность в силу социальных и соматических факторов (заболевания органов репродуктивной системы и патология экстрагенитальной локализации) сопряжена с высоким риском ее прерывания и сопутствующих осложнений. В качестве профилактики данных состояний показано тщательное консультирование женщин, обратившихся за помощью в подборе метода контрацепции с целью максимального соответствия ее потребностям, в т. ч. в достижении неконтрацептивных эффектов, свойственных для ряда комбинированных препаратов.

Димиа – монофазный комбинированный (1 таблетка содержит 3 мг дроспиренона и 0,02 мг этинилэстрадиола) гормональный контрацептивный препарат с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием, зарегистрированный для применения у женщин, заинтересованных в контрацепции и достижении неконтрацептивных эффектов, а именно: лечение угревой сыпи (*acne vulgaris*) средней степени тяжести, лечение тяжелой формы предменструального синдрома¹ [1].

Предменструальный синдром (ПМС) характеризуется наличием как физических, так и поведенческих симптомов, которые повторяются во второй половине менструального цикла (пролиферативная фаза) и оказывают негативное влияние на некоторые аспекты качества жизни женщины и приводят к снижению вовлеченности пациентки в рутинную социально-экономическую активность. Основные симптомы ПМС включают аффективные

симптомы, такие как депрессия, раздражительность и беспокойство, а также соматические симптомы, такие как боль в груди, вздутие живота, отеки, а также головная боль. Также американская психиатрическая ассоциация выделяет тяжелую форму ПМС, а именно предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), при котором выражены проявления раздражительности и внутреннего напряжения.

Дроспиренон является прогестином с антиандрогенным действием; доза, используемая вместе с этинилэстрадиолом в составе комбинированного гормонального контрацептива (КОК), 3 мг эквивалентна примерно 25 мг спиронолактона [2]. Данные клинических исследований о влиянии КОК на гирсутизм несколько ограничены. По данным метаанализа, включавшего 43 плацебо-контролируемых исследования эффективности КОК, инсулиносенситайзеров и антиандрогенов, разница в баллах шкалы Ферримана – Голлвея (Ф-Г) при применении КОК по сравнению с плацебо составила -7,20 (95% ДИ: от -11,96 до -2,52) [2]. Хотя для оценки по шкале Ф-Г не установлено минимально значимое различие, практически все женщины считают подобное снижение клинически важным. КОК также эффективны для лечения акне, которые часто сопровождают гирсутизм, особенно у женщин с СПКЯ. Также для женщин с СПКЯ КОК обеспечивают дополнительное преимущество, заключающееся в предотвращении развития гиперплазии эндометрия.

При вторичной дисменорее как проявлении эндометриоз-ассоциированной тазовой боли комбинированные контрацептивы являются лечением первой линии для большинства женщин, не планирующих беременность, благодаря высокой эффективности в купировании болевого синдрома наряду с достижением контрацептивного

¹ Регистрационное удостоверение. Информация о лекарственном препарате с номером регистрационного удостоверения ЛП-№(002262)-(РФ-РУ): Димиа®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=51992544-fef0-4e5c-bee0-230451bb3e2b.

действия, хорошей переносимостью, простотой применения, относительной финансовой доступностью, а также онкопротективным эффектом (снижение риска рака яичников и эндометрия) и возможностью применения данных препаратов в течение длительного периода [3, 4]. Эндометриоз – это хроническое эстроген-зависимое доброкачественное заболевание, характеризующееся воспалительным процессом в эктопически расположенных эндометриодных локусах, что у женщин всех периодов репродуктивной активности (преимущественно в 25–35 лет). Клинически патология проявляется вариабельной выраженностью хронической тазовой боли, болезненными и/или обильными менструациями, поверхностной (диспареуния; при вовлечении промежности, гимена, шейки матки) или глубокой диспареунией, а также наличием объемного образования яичников (эндометриодная киста), бесплодием, ощущением хронической усталости и другими висцеральными симптомами (учащение позывов, поллакиурия, тенезмы), болью во время мочеиспускания или дефекации [3, 4]. Реже эндометриоз протекает бессимптомно [5] или распространяется на органы грудной клетки (циклические боли в груди, пневмоторакс или гемоторакс, кровохарканье) [6]. Учитывая сходство проявлений эндометриоза с соматическими заболеваниями, перед началом терапии необходима дифференциальная диагностика с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, органов мочевыделительной системы, скелетно-мышечными и неврологическими заболеваниями.

Данные об эффективности применения КОК для купирования болевого синдрома при эндометриозе по-прежнему противоречивы, что во многом может быть обусловлено выбранным дизайном исследования, объемом выборки и дозировкой действующих компонентов в составе препарата. Согласно данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах, проведенного T. Narada (Япония, 312 пациентов), было показано, что применение КОК, содержащих 30 мкг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, эффективно для снижения выраженности проявлений тазовой боли, в т. ч. при исходно выраженном болевом синдроме [7]. Предполагаемый механизм фармакологического действия заключается в децидуализации и последующей атрофии эктопической ткани эндометрия [8]. Кроме того, эстроген-прогестиновые контрацептивы могут замедлять прогрессирование заболевания, хотя данные по-прежнему дискуссионны [9]. В ряде проведенных исследований говорится, что эстроген-прогестиновая терапия приводит к значимому снижению боли при эндометриозе [7, 10], однако данные метаанализов двух исследований свидетельствуют, что подобные заключения не доказаны, преждевременны и требуют дальнейшего изучения [11].

Цель – оценить показатели эффективности, безопасности и комплаентности при применении комбинированного препарата (3 мг дроспиренона + 20 мкг этинилэстрадиола) у женщин в раннем и зрелом репродуктивном периоде, заинтересованных в достижении контрацептивных и неконтрацептивных эффектов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» проведено аналитическое ретроспективное когортное исследование с проспективным набором материала. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (ранний – от 18 до 24 лет, зрелый – 25–34 года), артериальное давление в пределах нормальных значений, заинтересованность в контрацепции, применение комбинированного препарата Димиа, содержащего 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, в течение 6 и более месяцев. В исследование были включены 68 женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в контрацепции, которые принимали препарат Димиа, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, в течение 6 и более месяцев. Пациенты всех групп проходили опрос через 3 и 6 мес. от начала применения препарата, а также непосредственно накануне выполнения статистической обработки данных (июль 2023 г.): проведена оценка появления или купирования ряда симптомов, благодаря чему в дальнейшем проведен анализ переносимости, безопасности препарата, а также оценена степень комплаентности и удовлетворенности пользователя.

Для достижения цели исследования проанализирована следующая информация: возраст, исходный индекс массы тела (ИМТ) и ИМТ через 3 и 6 мес. применения препарата, наличие заболеваний (синдром поликистозных яичников (СПКЯ), внутренний эндометриоз (аденомиоз), миома матки), наличие беременностей в анамнезе, заинтересованность в дополнительных неконтрацептивных эффектах препарата (дерматопатия, болезненные и/или обильные менструации, проявления ПМС). У пациентов с проявлениями ПМС через 3 и 6 мес. проведена оценка степени выраженности симптомов, степень субъективной удовлетворенности самой пациентки изменениями на фоне терапии, включая достижение косметического эффекта, нормализацию самочувствия, изменение массы тела и либидо, также проведен опрос о поводах для прекращения приема препарата и частоте самопроизвольного наступления запланированной беременности в дальнейшем.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t -критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от

нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 68 женщин, проконсультированных в научно-поликлиническом отделении «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в период с января 2017 г. по ноябрь 2021 г. Средний возраст пациенток (медиана) составил 27 (Q_1-Q_3 : 25–29) лет, ИМТ – 23 (Q_1-Q_3 : 21–25) кг/м².

Пациентки были распределены на 4 группы: синдром поликистозных яичников (СПКЯ; $n = 31$), внутренний эндометриоз (аденомиоз; $n = 20$), миома матки ($n = 7$), у 10 пациенток было выявлено сочетание 2 и более из перечисленных выше заболеваний.

Пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту: $p = 0,161$, ($p = 0,161$, критерий Краскела – Уоллиса) – и индексу массы тела ($p = 0,011$), за исключением пациентов с синдромом поликистозных яичников (ИМТ = 24 (Q_1-Q_3 : 22–26) кг/м², $p = 0,027$, критерий Краскела – Уоллиса).

Пять женщин были заинтересованы исключительно в подборе эффективного метода контрацепции, 63 женщины были заинтересованы как в контрацепции, так и в достижении неконтрацептивных эффектов препарата в связи с наличием у них симптомов: 12 пациенток предъявляли жалобы на наличие высыпаний по типу акне, 27 женщин беспокоили проявления предменструального синдрома, 24 – обильные, болезненные менструации (рис. 1).

Было отмечено, что пациентки с СПКЯ чаще обращались по поводу беспокоящих их проявлений ПМС и дерматопатии, пациентки с аденомиозом – по поводу аномальных маточных кровотечений по типу обильных

менструаций, а пациентки с миомой матки – исключительно для подбора контрацепции ($p < 0,001$, Хи-квадрат Пирсона).

У 10 из 68 женщин ранее наступали беременности. Не было получено статистически значимых различий в частоте наступления беременностей в группах в зависимости от наличия диагноза ($p = 0,509$, Хи-квадрат Пирсона).

Предменструальный синдром

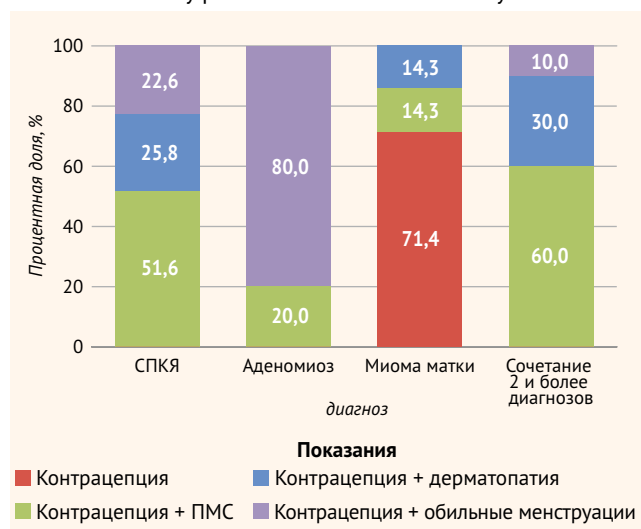
В процессе применения препарата 27 пациенток с жалобами на различные проявления предменструального синдрома (психозомоциональные нарушения, необоснованные усталость, изменение качества сна, отеки, нагрубание молочных желез и мастодиния, боли внизу живота, вздутие) были опрошены через 3 и 6 мес. применения препарата: купирование симптомов предменструального синдрома отметили 77,8% (21 из 27) и 100% наблюдаемых соответственно (табл.).

Дерматопатия

Двенадцать женщин на момент обращения предъявляли жалобы на проявления дерматопатии, преимущественно на наличие акне, а также себореи и/или

● **Рисунок 1.** Показания к назначению препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, пациентам, включенным в исследование

● **Figure 1.** Indications for use of the drospirenone/ethinyl estradiol tablet by patients included in the study



● **Таблица.** Частота проявлений ПМС в группах и частота купирования симптомов на фоне применения препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, через 3 и 6 мес.

● **Table.** The frequency of PMS in groups and the frequency of relief of symptoms, associated with the use of drospirenone/ethinyl estradiol tablet after 3 and 6 months

Симптомы ПМС		Группы пациентов			
		СПКЯ	аденомиоз	миома	сочетание двух и более диагнозов
Наличие симптомов ПМС в группах		16 (51,6)	4 (20,0)	1 (14,3)	6 (60,0)
Купирование симптомов ПМС через 3 мес.	нет	4 (21,1)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	да	15 (78,9)	0 (0,0)	1 (100,0)	5 (83,3)
Купирование симптомов через 6 мес.	нет	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	да	19 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	6 (100,0)

гирсутизма. Через 6 мес. от начала применения препарата 91,7% (11 из 12) отметили снижение выраженности акне и в ряде случаев гирсутизма.

Комплаентность

95,6% (65 пациенток из 68) сказали об отсутствии погрешностей в приеме препарата, только 4,4% (3 женщины) указали на наличие пропусков (не более 2 пропусков за весь период наблюдения). Среднее время приема препарата составило 9 ($Q_1 - Q_3$: 8–11) мес. Максимальная длительность применения 17 мес. была зарегистрирована в одном случае. На момент подведения итогов по результату контрольного опроса 37 женщин сказали, что продолжают применение препарата (54,4%), трое завершили прием в связи с утратой заинтересованности в контрацепции при отсутствии полового партнера в течение 1 и более месяца (4,4%), 24 наблюдаемых объяснили завершение применения препарата в связи с прегравидарной подготовкой (35,3%), 4 женщины указали в качестве причины отказа от использования препарата недостаточный неконтрацептивный эффект по сравнению с ожидаемым (5,9%).

Дополнительные детали, отмеченные в процессе наблюдения за пациентками

При динамическом наблюдении было проведено анкетирование пациенток для выявления причин неудовлетворительной переносимости препарата. При опросе через 3 и 6 мес. 0 и 5,9% (4 из 68 пациентов) соответственно отметили прибавку массы тела, причем только 2 пациентки субъективно ассоциировали изменение массы с применением препарата. 4,4% опрошенных (3 из 68 наблюдаемых) отметили снижение либидо на фоне приема КОК. За время применения контрацептива не было отмечено ни одного случая наступления незапланированной беременности. При этом частота достижения желанной беременности у пациентов, планировавших ее наступление, составила 29,2% ($n = 7/24$) в течение 1 года после завершения применения препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время использование комбинированных гормональных препаратов является не только методом надежной контрацепции, но также обеспечивает достижение положительных неконтрацептивных возможностей при ряде гинекологических заболеваний [1].

Как было сказано ранее, до начала применения препарата 27 пациенток отмечали проявления предменструального синдрома (преимущественно болезненные менструации, психоэмоциональные нарушения, отеки). Целью ведения пациенток с предменструальными расстройствами является облегчение симптомов и купирование функциональных нарушений. Подходы заключаются в модификации образа жизни (в т. ч. техники физических упражнений и релаксации), применении когнитивно-поведенческой терапии и лекарственных препаратов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в непрерывном или циклическом режиме, трициклические антидепрессанты, растительный препарат *Vitex agnus castus* (витекс), комбинированные пероральные эстроген-прогестиновые

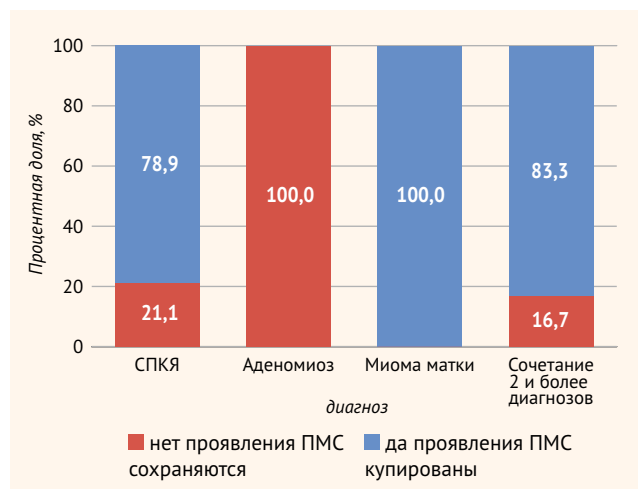
контрацептивы (терапия первой линии при отсутствии заинтересованности в беременности), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) – терапия второй линии) и витаминно-минеральных комплексов и биологически активных добавок [12–14]. При заинтересованности женщины в контрацепции на момент обращения с перечисленными жалобами, особенно при выраженных симптомах и отсутствии эффекта от других перечисленных методов, следует в первую очередь рассмотреть тактику подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и овуляции для нивелирования циклических изменений, обусловленных флюктуацией гонадных стероидов, при помощи назначения комбинированных эстроген-прогестиновых пероральных контрацептивов [15].

Содержащие дроспиренон КОК (особенно с сокращенным перерывом в приеме таблеток (например, 3 мг дроспиренона + 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ): четыре, а не семь дней) эффективны и одобрены для лечения ПМДР [16]. Как было показано в представленном нами исследовании, уже через 3 мес. от начала применения препарата Димиа купирование симптомов предменструального синдрома отметили 77,8% (21 из 27) женщин с достижением полного регресса через 6 мес. применения препарата (подробные данные представлены на рис. 2). Данные об эффективности препарата были также получены отечественными исследователями, что было показано в ранее опубликованных работах Е.В. Сибирской, И.В. Кузнецовой, Н.Х. Хаджиевой и М.А. Геворкян и других авторов [17–20].

Если симптомы ПМДР сохраняются и/или наблюдается прорывное кровотечение, которое не проходит через три месяца, возможно увеличение дозы до 3 мг дроспиренона + 30 мкг ЭЭ. Если симптомы ПМДР не купируются при приеме более высоких доз эстрогена и КОК на основе дроспиренона, мы часто предлагаем попробовать гормональные КОК, которые принимают постоянно. Кроме того, следует наблюдать за женщинами с ПМДР, начинающими

● **Рисунок 2.** Частота купирования симптомов на фоне применения препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, через 3 мес.

● **Figure 2.** The frequency of relief of symptoms, associated with the use of drospirenone/ethinyl estradiol tablet after 3 months



прием КОК, поскольку у некоторых из них может наблюдаться ухудшение настроения при лечении КОК [21]. Если облегчение симптомов при монотерапии КОК неполное, можно добавить СИОЗС.

Данные исследований [16, 22] показывают, что КОК, содержащие этинилэстрадиол (ЭЭ) в дозе 20 мкг и дроспиренон в дозе 3 мг, с четырехдневным перерывом в приеме таблеток более эффективны, чем плацебо, для уменьшения симптомов ПМДР. Другие КОК могут быть эффективными, но они недостаточно изучены. В одном метаанализе девяти исследований КОК улучшили общие симптомы, но не симптомы депрессии при ПМС/ПМДР по сравнению с плацебо [15].

Хотя мы иногда предлагаем использование комбинированных КОК в непрерывном режиме, данные по этому подходу в процессе изучения неоднозначны. В одном исследовании не было обнаружено преимуществ непрерывного приема КОК при ПМДР по сравнению с плацебо или циклическим приемом КОК [23, 24]. Несмотря на эти ограничения, непрерывное применение КОК может рассматриваться как разумный вариант для женщин с ПМДР, которые не ответили на другие варианты лечения, в т. ч. такие как применение КОК с дроспиреноном с четырехдневным перерывом в приеме таблеток.

При анализе изменения профиля кровотечений на фоне применения препарата через 6 мес. 91,3% (n = 21/23) женщин с обильными болезненными менструациями отметили улучшение, что проявлялось в снижении объема (интерпретация по количеству используемых средств гигиены) и длительности кровянистых выделений, а также в субъективном улучшении самочувствия в виде снижения болезненных ощущений и усталости, сопутствующих менструациям ранее, до применения препарата. У 59,3% женщин с данными жалобами был установлен СПКЯ, у 14,8% – внутренний генитальный эндометриоз, у 3,7% – миома матки, у 22,2% – сочетание 2 и более из перечисленных диагнозов. Данный показатель улучшения качества жизни мы считаем одним из ключевых достижений применения комбинированного гормонального препарата у женщин репродуктивного возраста.

В проведенном нами исследовании также показана высокая эффективность в снижении выраженности гиперандрогении (преимущественно акне и в ряде случаев гирсутизма) на фоне применения препарата [25]. Гирсутизм чаще всего является проявлением синдрома поликистозных яичников или неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит фермента стероидогенеза 21-гидроксилазы) [26]. Согласно рекомендациям Эндокринологического общества от 2018 г. [2], первой линией лечения (за исключением женщин, имеющих установленные противопоказания или отказывающихся от данного вида терапии) являются комбинированные эстроген-прогестинные оральные контрацептивы. Механизмы действия КОК при гиперандрогении/гирсутизме заключаются в первую очередь в подавлении секреции гонадотропинов: снижении выработки андрогенов яичниками за счет ингибирования секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и в меньшей

степени фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что приводит к снижению продуцируемого яичниками тестостерона и других андрогенов. В исследованиях секреции гонадотропинов у женщин с СПКЯ концентрации ФСГ в сыворотке падали быстрее, чем концентрации ЛГ в сыворотке, но падение уровня ЛГ в сыворотке было более значительным (70% против 50%) [25].

На сегодняшний день накоплены данные, свидетельствующие о том, что КОК, содержащие дроспиренон или ципротерона ацетат, обладают сопоставимой клинической эффективностью при гирсутизме [2, 27, 28]. При выборе препарата следует руководствоваться не только эффективностью, но в первую очередь его безопасностью. Обеспокоенность тем, что дроспиренон может быть связан с более высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), чем некоторые другие прогестины, требует некоторых разъяснений. В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) добавило пересмотренную маркировку КОК, содержащих дроспиренон, заявив, что они могут быть связаны с более высоким риском ВТЭ по сравнению с левоноргестрелом и некоторыми другими прогестинами. Особенно взвешенным решение должно быть при рассмотрении соотношения «риск – польза» у пациентов старше 40 лет и/или с ожирением. Однако следует отметить, что риск ВТЭ при приеме дроспиренона невелик и все же ниже, чем риск ВТЭ во время беременности. В настоящее время FDA не рекомендует женщинам прекращать прием КОК, содержащих дроспиренон, но предлагает во всех случаях оценивать индивидуальный риск ВТЭ перед назначением дроспиренон-содержащих КОК. Пациентам с наличием факторов рисков ВТЭ (ожирение, возраст старше 39 лет) следует отдавать предпочтение в назначении КОК, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола. Были опасения, что КОК с более низкими дозами этинилэстрадиола (20 мкг по сравнению с 30–35 мкг) являются менее эффективны для купирования гиперандрогении. Однако в метаанализе 42 исследований было показано, что подавление концентрации общего и свободного тестостерона в сыворотке является сходным при приеме таблеток с дозой 20 мкг и 30–35 мкг [29].

Оценка эффективности терапии при гирсутизме целесообразна не ранее чем через 6 мес. применения препарата, поскольку фаза роста волосного фолликула длится примерно шесть месяцев; до этого момента значительное снижение роста волос может не произойти. При каждом визите до истечения 6 мес. возможна оценка промежуточных результатов в виде опроса пациентки, включающего вопросы ее удовлетворенности методом контрацепции и неконтрацептивным, в т. ч. косметическим, эффектом, а также в форме оценки изменения гирсутизного числа, рассчитанного по шкале Ф-Г для оценки оптимальности ответа на терапию.

Женщины с выраженным гирсутизмом и пациентки с субоптимальным эффектом от проводимой терапии КОК в монорежиме через 6 мес. являются кандидатами для рассмотрения вопроса о проведении комбинированной терапии (КОК + андрогены) [30]. Важно отметить, что

необходимо подождать не менее шести месяцев, прежде чем вносить какие-либо изменения в дозу назначенного препарата, добавлять препарат из другой группы или переходить на новое лекарство.

Также, согласно полученным нами данным, отмечена высокая комплаентность при применении препарата Димиа, в первую очередь связанная с благоприятным профилем переносимости данного препарата, а также высокой частотой достижения неконтрацептивных эффектов в группах пациентов, заинтересованных в них. Также следует отметить высокий процент женщин, выразивших готовность в дальнейшем использовании препарата, на момент проведения заключительного преаналитического опроса. 13 женщин отмечали появление мажущих кровянистых выделений в период адаптации (в течение 3 мес.). Только 6 из них (женщины, у которых не было беременностей и родов в анамнезе) в последующем отказались от продолжения использования препарата, сославшись на неудовлетворенность, связанную с необходимостью иметь при себе средство гигиены постоянно, а также с отсутствием заинтересованности в продолжении применения контрацепции в связи с отсутствием полового партнера ($n = 2$) или отсутствием ожидаемого результата в достижении неконтрацептивного эффекта ($n = 4$). Остальные пациенты (7 человек) продолжили принимать Димиа и отметили регресс данной жалобы по истечении 6 мес. применения препарата.

Обращает внимание факт, что преимущественно поводом для прекращения использования контрацепции послужило планирование беременности (24% женщин), что подчеркивает важность безопасности при назначении, и в особенности при длительном использовании, препарата у женщин в репродуктивном возрасте. Полная обратимость контрацептивного действия препарата, подтвержденная сопоставимой с общепопуляционной частотой наступления самопроизвольной беременности (29,2% в проведенном исследовании по сравнению с 30% в общей популяции), после отмены контрацептива в связи с появлением репродуктивных планов благоприятно характеризует препарат Димиа [31].

Ключевым, наряду с эффективностью, является показатель безопасности фармакологического средства: в результате проведенного нами исследования за время наблюдения ни одна пациентка не отметила появления новых симптомов, указывающих на манифестацию

тромбоэмболических или ишемических осложнений при применении препарата Димиа.

Ограничениями данного исследования является относительно малая выборка пациентов, однако следует отметить однородность когорты.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о фармакологической безопасности и благоприятной клинической переносимости данного препарата наряду с 100%-ной контрацептивной и высокой неконтрацептивной эффективностью. Благодаря антиминералокортикоидному и антиандрогенному действию применение препарата Димиа предупреждает увеличение массы тела и появление отеков, связанных с задержкой жидкости, вызываемой эстрогенами, что обеспечивает хорошую переносимость препарата, а также приводит к достижению косметического улучшения у пациенток с симптомами гиперандрогении и оказывает положительное воздействие на тягостные проявления предменструального синдрома, такие как выраженные психоэмоциональные нарушения, нагрубание молочных желез, головная боль, боль в мышцах и суставах и другие симптомы, ассоциированные с менструальным циклом. Информированность женщин о возможных побочных эффектах, об их обратимости, а также о преимуществах того или иного препарата способствует улучшению понимания возможных изменений, снижению тревожности и повышению комплаентности в продолжении применения эффективного и безопасного препарата.

Таким образом, препарат Димиа обладает благоприятным профилем клинической и фармакологической безопасности и эффективности, в связи с чем может быть рекомендован женщинам репродуктивного возраста, включая пациентов с СПКЯ, эндометриозом и миомой матки, в качестве надежного контрацептивного средства, а также для достижения неконтрацептивных эффектов в виде купирования проявлений предменструального синдрома и снижения выраженности косметических несовершенств кожи (высыпания по типу акне, гирсутизм) при полной обратимости контрацептивного действия у женщин, заинтересованных в реализации репродуктивных планов.



Поступила / Received 29.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2024

Принята в печать / Accepted 26.02.2024

Список литературы / References

1. Сухих ГТ, Прилепская ВН (ред.). *Национальные критерии приемлемости методов контрацепции*. М.; 2023. 270 с. Режим доступа: <https://phlebounion.ru/files/uploads/News/files/2023%20Национальные%20критерии%20приемлемости%20контрацепции%202023.pdf?ysclid=ltsgel31a7262359499>.
2. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233–1257. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00241>.
3. Zorbas KA, Economopoulos KR, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):37–43. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3641-1>.
4. Bedaiwy MA, Allaire C, Yong P, Alfaraj S. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):38–53. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597308>.
5. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):223–236. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e8b073>.
6. Rousset P, Gregory J, Rousset-Jablonski C, Hugon-Rodin J, Regnard JF, Chapron C et al. MR diagnosis of diaphragmatic endometriosis. *Eur Radiol*. 2016;26(11):3968–3977. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4226-5>.
7. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;108(5):798–805. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.1165>.
8. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):209–222. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41327>.
9. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis:

- a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1583–1588. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.051>.
10. Guzik DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1568–1573. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.027>.
 11. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD001019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001019.pub3>.
 12. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD001396. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001396.pub3>.
 13. van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562–575. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327831>.
 14. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2006;86(1):220–222. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.030>.
 15. de Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH et al. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(6):624–633. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.090>.
 16. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception*. 2005;72(6):414–421. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.08.021>.
 17. Рухляда НН. Доказательная медицина и модель алгоритма выбора гормонального контрацептивного препарата. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):107–111. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.107-111>.
Rukhlyada NN. Evidence-based medicine and a model for an algorithm to choose the best hormonal contraceptive. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(4):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.107-111>.
 18. Кузнецова ИВ. Выбор комбинированной оральной контрацепции для подростков и молодых женщин. *Акушерство и гинекология*. 2018;(1):35–40. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.35-40>.
Kuznetsova IV. Choice of combined oral contraception for adolescent girls and young women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(1):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.35-40>.
 19. Хаджиева НХ, Кузнецова ИВ. Возможности КОК-ДРСП у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла. *Медицинский алфавит*. 2021;(26):23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-23-27>.
Khadzhieva NH, Kuznetsova IV. Possibilities of COC-DRSP in women with stress-dependent menstrual irregularities. *Medical Alphabet*. 2021;(26):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-23-27>.
 20. Геворкян МА, Манухин ИБ, Кузнецов МИ, Смирнова СО. Контрацептивные и лечебные эффекты дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива с режимом 24/4. *Гинекология*. 2013;15(3):14–16. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28196>.
Gevorkian MA, Manukhin IB, Kuznetsov MI, Smirnova SO. Contraceptive and therapeutic effects of drospirenone-containing hormonal antifertility agent with 24/4 dosage regimen. *Gynecology*. 2013;15(3):14–16. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28196>.
 21. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154–1162. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>.
 22. Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD006586. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006586.pub2>.
 23. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL, Schmidt PJ, Rubinow DR. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: Results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017;34(10):908–917. <https://doi.org/10.1002/da.22673>.
 24. Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, Rapkin AI, Skouby SO, Smith L et al. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception*. 2012;85(5):437–445. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.09.010>.
 25. Barbieri R, Chang J. *Management of hirsutism in premenopausal women*. UpToDate®, Wolters Kluwer; 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-hirsutism-in-premenopausal-women/print>.
 26. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1135–1142. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2429>.
 27. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1258–1264. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02052>.
 28. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1258–1264. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02052>.
 29. Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, Blankenstein MA, Fauser BC. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(1):76–105. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt038>.
 30. Ezech U, Huang A, Landay M, Azziz R. Long-Term Response of Hirsutism and Other Hyperandrogenic Symptoms to Combination Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(7):892–902. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6833>.
 31. Корсак СВ, Долгушина НВ, Корнеева ИЕ, Колода ЮА, Смирнова АА, Аншина МБ и др. *Женское бесплодие: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-ZHenskoe-besplodie.pdf>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Концепция и дизайн исследования – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Написание текста – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Сбор и обработка материала – Е.А. Межевитинова, П.Р. Абакарова
 Обзор литературы – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Анализ материала – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Статистическая обработка – М.В. Юрова
 Редактирование – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Study concept and design – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Text development – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Collection and processing of material – Elena A. Mezhevitinova, Patimat R. Abakarova
 Literature review – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Material analysis – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Statistical processing – Mariia V. Iurova
 Editing – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Approval of the final version of the article – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova

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

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

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

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Юрова Мария Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, 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; ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; m_yurova@oparina4.ru

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., врач акушер-гинеколог, 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; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; p_abakarova@oparina4.ru

Information about the authors:

Mariia V. Iurova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Postgraduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; m_yurova@oparina4.ru

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Leading Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Patimat R. Abakarova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Senior researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; p_abakarova@oparina4.ru

Течение беременности у женщин с рубцом на матке после миомэктомии

Л.А. Черус¹, <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>, lcheus@mail.ru

А.В. Соловьева², <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Е.Ю. Алейникова², <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>, ketall@mail.ru

М.А. Спицына², <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>, lotyeva31@gmail.com

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Миома матки – самое распространенное заболевание женской репродуктивной системы. При наличии показаний основным органосохраняющим методом лечения является миомэктомия. Однако, по мнению многих исследователей, женщины, перенесшие консервативную миомэктомию, подвержены более высокому риску развития таких осложнений во время беременности, как предлежание плаценты, плацентарные нарушения и несостоятельность рубца на матке.

Цель. Выявить особенности течения беременности, родов и перинатального исхода у женщин с рубцом на матке после миомэктомии, которые получали прегравидарную подготовку.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование включало анализ 159 историй амбулаторного наблюдения женщин после консервативной миомэктомии, планирующих беременность, в т. ч. истории родов 109 беременных женщин в возрасте 29–40 лет, родоразрешенных в Перинатальном центре БУ «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска с 2011 по 2021 г. с целью исследования особенностей течения беременности у женщин с рубцом на матке после консервативной миомэктомии.

Результаты. При анализе данных были выявлены следующие статистически значимые различия между группами: первый триместр беременности у женщин с рубцом на матке в сравнении с контрольной группой чаще осложнялся предлежанием хориона, угрожающим самопроизвольным выкидышем, инфекцией мочевыводящих путей и ранним токсикозом ($p < 0,05$); во втором триместре беременности в 1-й группе чаще были угрожающие преждевременные роды и плацентарные нарушения ($p < 0,05$), большинство женщин с рубцом на матке после миомэктомии (77,8%) были родоразрешены посредством кесарева сечения в отличие от контрольной группы (9,7%) ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные нами данные о течении беременности, родов и перинатальных исходов после миомэктомии отразили необходимость и эффективность прегравидарной подготовки у данного контингента женщин.

Ключевые слова: роды, прегравидарная подготовка, предлежание хориона, угрожающий самопроизвольный выкидыш, инфекция мочевыводящих путей, ранний токсикоз, кесарево сечение

Для цитирования: Черус ЛА, Соловьева АВ, Алейникова ЕЮ, Спицына МА. Течение беременности у женщин с рубцом на матке после консервативной миомэктомии. *Медицинский совет.* 2024;18(4):48–55. <https://doi.org/10.21518/ms2024-161>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Courses of pregnancy in women with a uterine scar after conservative myomectomy

Larisa A. Chegus¹, <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>, lcheus@mail.ru

Alina V. Solovyeva², <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Ekaterina Yu. Aleynikova², <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>, ketall@mail.ru

Maria A. Spitsyna², <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>, lotyeva31@gmail.com

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Uterine fibroids are the most common disease of the female reproductive system. If indicated, the main organ-preserving method of treatment is myomectomy. However, according to many researchers, women who have undergone conservative myomectomy are at a higher risk of developing complications during pregnancy such as placenta previa, placental disorders, and uterine scar failure.

Aim. To identify the features of the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcome in women with a uterine scar after conservative myomectomy who received pregravid preparation.

Materials and methods. A retrospective study included an analysis of 159 outpatient histories of women planning pregnancy after conservative myomectomy, including the birth histories of 109 pregnant women aged 29–40 years who delivered at the Perinatal Center of the Regional Clinical Hospital in Khanty-Mansiysk from 2011 to 2021 in order to study the characteristics of the course of pregnancy in women with a scar on the uterus after conservative myomectomy.

Results. When analyzing the data, the following statistically significant differences between the groups were revealed: the first trimester of pregnancy in women with a uterine scar compared with the control group was more often complicated by chorion presentation, threatened miscarriage, urinary tract infection and early toxicosis ($p < 0.05$); in the second trimester of pregnancy in group 1, there were more often threatening preterm labor and placental disorders ($p < 0.05$), the majority of women with a scar on the uterus after myomectomy (77.8%) were delivered by caesarean section, in contrast to the control group (9.7%) ($p < 0.05$).

Conclusion. The data we obtained on the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes after myomectomy reflected the need and effectiveness of preconception preparation in this contingent of women.

Keywords: childbirth, pre-pregnancy preparation, chorion presentation, threatening spontaneous miscarriage, urinary tract infection, early toxicosis, cesarean section

For citation: Chegus LA, Solovyeva AV, Aleynikova EYu, Spitsyna MA. Course of pregnancy in women with a uterine scar after conservative myomectomy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-161>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных и пока недостаточно изученных заболеваний женской репродуктивной системы является доброкачественная опухоль – миома матки. Частота заболевания среди женщин репродуктивного возраста достигает 70% у белой нации и более 80% у женщин африканского происхождения [1]. Пик заболеваемости миомой матки приходится к 50 годам, однако средний возраст выявления составляет 32–34 года [2]. В последнее время отмечается рост частоты встречаемости миомы матки у молодых женщин до 30 лет, которые еще не выполнили свою репродуктивную функцию [3].

Причины и патогенетические механизмы развития миомы матки до конца не изучены. Широкое внедрение молекулярно-генетических методов исследования в современную медицину позволило получить принципиально новую информацию о патоморфологических и гормональных причинах возникновения и развития миомы матки, а также об особенностях генома, свидетельствующих о важной роли наследственности в развитии заболевания [4].

Клинические проявления, связанные с миомой матки, зависят от ее локализации и размера узлов. У 30–40% женщин миома матки проявляется такими симптомами, как аномальные (обильные) маточные кровотечения, гиперплазия эндометрия, и сочетается с болью, нарушениями функций соседних органов, бесплодием [5]. Однако у большинства женщин заболевание протекает бессимптомно и обнаруживается случайно во время гинекологического осмотра или беременности. Миома матки у большинства женщин не препятствует наступлению беременности и развитию плода, но существенно повышает частоту таких осложнений беременности, как невынашивание и некроз миоматозного узла [3].

Имеются данные, которые свидетельствуют о том, что субмукозные миомы любого размера и интрамуральные миомы более 4 см в диаметре значительно ухудшают фертильность и результаты вспомогательной репродуктивной терапии, поэтому требуют лечения с целью восстановления репродуктивной функции [6].

Тактика ведения и лечения пациентов с миомой матки в первую очередь зависит от локализации, размеров узла, темпа и характера роста миоматозных узлов, а также от возраста пациентки и состояния ее репродуктивной

системы. Существует множество способов консервативного лечения миомы матки, однако основным методом лечения все же остается хирургический [7, 8].

В настоящее время лечение миомы матки у женщин, которые желают выполнить репродуктивную функцию, остается сложной задачей. Золотым стандартом в этом аспекте является консервативная миомэктомия, которая может быть выполнена с помощью гистероскопии, лапароскопии, лапаротомии или роботизированной помощи, каждая из которых имеет свои плюсы и минусы. Тип используемой миомэктомии в значительной степени зависит от клинической картины, размера, количества и расположения миомы [9].

По мнению многих исследователей, женщины, перенесшие консервативную миомэктомию, подвергаются более высокому риску развития таких осложнений во время беременности, как предлежание плаценты, плацентарные нарушения и несостоятельность рубца на матке [10–13].

В научных исследованиях S.C. Khaw et al. консервативная миомэктомия является золотым стандартом для сохранения фертильности с наилучшим исходом беременности [14].

Цель исследования – выявить особенности течения беременности, родов и перинатального исхода у женщин с рубцом на матке после миомэктомии, которые получали прегравидарную подготовку.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в условиях перинатального центра окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска. На первом этапе исследования ретроспективно было проанализировано 79 историй амбулаторного наблюдения женщин (период наблюдения с 2010 по 2015 г.) после консервативной миомэктомии, планирующих беременность. Было определено, что частота выкидышей у данного контингента составляла 36 (36,7%) в сравнении с показателями женщин, наблюдавшимися в перинатальном центре, – от 13,2 до 14,7%. На основании вышеизложенных данных и многочисленных результатов других исследований [15, 16] была определена необходимость прегравидарной подготовки у данного контингента. На втором этапе исследования был проведен анализ истории наблюдения беременности, родов и послеродового периода у 36 женщин после

консервативной миомэктомии и прегравидарной подготовки в течение 4–6 мес. Таким образом, основную группу составляли 36 женщин с рубцом на матке после консервативной миомэктомии (группа 1), средний возраст составлял 36 (33–39) лет. В контрольную группу вошли 72 женщины (группа 2) без рубца на матке, средний возраст – 33 (31–36) года.

В соответствии со ст. 30–34, 61 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22.07.1993 №5487-1, ст. 18, 20–22, 28, 41 Конституции Российской Федерации, обследуемые пациенты давали информационное добровольное согласие на выполнение диагностических исследований, а в соответствии с требованиями ст. 9 Федерального закона от 27.07.2006 «О персональных данных» №152-ФЗ – на обработку персональных данных.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ SPSS, Statistica 8.0., пакета анализа MICROSOFT EXCEL, программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). При отсутствии нормального распределения описание проводилось с помощью медианы (Me) и квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю – с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Качественные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследуемые в группах были сопоставимы по возрасту и не имели статистических отличий. Так, в группе с рубцом на матке средний возраст составлял 36 (33–39) лет, в группе без рубца на матке – 33 (31–36). Рост (средний показатель Me) составлял 164 (158–164) см в группе с рубцом на матке после консервативной миомэктомии и 162 (160–166) см – в группе контроля без рубца на матке. Средние показатели массы тела в исследуемых группах были идентичными и составляли 65 (57–76) кг.

Сравнивая гинекологический анамнез женщин, было выявлено, что менархе во всех исследуемых группах было с 13 (12–14) лет. Частые менструации с интервалом менее 24 дней встречались у 8 (22,2%) и у 5 (6,9%) женщин основной и контрольной групп ($\chi^2 = 5,29$; $p = 0,02$). Длительный интервал более 38 дней был в единичном случае у 1 (1,4%) у женщины без рубца на матке. Обильные менструации чаще встречались у женщин с миомэктомией – у 18 (50%) в сравнении с группой контроля – у 27 (37,5%), однако данные были статистически незначимы ($\chi^2 = 1,54$; $p = 0,51$).

Из гинекологических заболеваний хронический эндометрит чаще встречался в группе с рубцом на матке после консервативной миомэктомии – у 7 (19,4%) в сравнении с группой контроля – у 2 (2,8%); диагноз был выставлен на основании патогистологического исследования ($\chi^2 = 8,21$; $p = 0,01$). Полипы эндометрия также статистически значимо чаще встречались в группе женщин с рубцом на матке – у 4 (11,1%) в отличие от группы без рубца – у 1 (1,4%) ($\chi^2 = 4,84$; $p = 0,04$). Эндометриоз чаще был выявлен в группе с рубцом на матке – у 6 (16,7%) женщин, в группе контроля – у 3 (4,2%) ($\chi^2 = 4,57$; $p = 0,04$). Сальпингоофорит – у 5 (13,9%) и женское бесплодие – у 8 (22,2%), чаще встречались в группе женщин, в анамнезе у которых была консервативная миомэктомия, в сравнении с женщинами без данного вида оперативного вмешательства – 1 (1,4%) и 3 (4,2%) соответственно (табл. 1).

Дебют половой жизни у женщин с рубцом на матке был статистически значимо раньше и составлял 18 (17–19) лет в сравнении с женщинами без рубца на матке – 19 (18–20) лет ($p = 0,00$).

При анализе экстрагенитальной заболеваемости в анамнезе у женщин с рубцом на матке после консервативной миомэктомии обращает на себя внимание частая встречаемость железодефицитной анемии – у 11 (30,6%) женщин, в отличие от группы контроля, где данное заболевание встречалось в единичных случаях – у 4 (5,6%) ($\chi^2 = 11,82$; $p < 0,00$).

Все женщины с выявленной железодефицитной анемией имели статистически значимые отличия в частоте заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как гастрит и дуоденит, в группе с миомэктомией

● **Таблица 1.** Гинекологическая заболеваемость у обследуемых женщин (МКБ-10), n (%)

● **Table 1.** Incidence of gynaecological diseases in the examined women (ICD-10), n (%)

Показатель	Группа 1, n = 36	Группа 2, n = 72	χ^2	d.f	p
Воспалительная болезнь шейки матки (N72)	6 (16,7%)	4 (5,6%)	2,92	1	=0,08
Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки (N88.8)	8 (22,2%)	6 (8,3%)	3,86	1	=0,06
Воспалительная болезнь матки, кроме шейки матки (N71), – хронический эндометрит	7 (19,4%)	2 (2,8%)	8,21	1	=0,01*
Полип женских половых органов (N84)	4 (11,1%)	1 (1,4%)	4,84	1	=0,04*
Эндометриоз (N80)	6 (16,7%)	3 (4,2%)	4,57	1	=0,04*
Сальпингит и оофорит (N70)	5 (13,9%)	1 (1,4%)	6,79	1	<0,001*
Женское бесплодие (N97)	8 (22,2%)	3(%)	8,55	1	=0,01*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

в анамнезе – у 14 (38,9%) и лишь у 8 (11,1%) женщин в группе без консервативной миомэктомии ($\chi^2 = 10,84$; $p < 0,001$).

Варикозное расширение вен нижних конечностей встречалось чаще также в группе женщин с рубцом на матке после консервативной миомэктомии – 4 (11,1%) в сравнении с группой контроля – 3 (4,2%) ($\chi^2 = 4,72$; $p < 0,05$) (табл. 2).

Следует отметить, что в группе женщин с рубцом на матке была выполнена консервативная миомэктомия разными способами, которые зависели от расположения и размеров узла, а также от их количества. Так, лапаротомический доступ был выполнен у 15 (41,7%) женщин, лапароскопия – у 7 (19,4%), лапароскопическая робот-ассистированная миомэктомия была выполнена у 10 (27,8%) и гистероскопия – у 4 (11,1%). Особенности удаленных миоматозных узлов у пациенток из 1-й группы представлены в табл. 3, 4.

В исследуемых группах одинаково часто беременность наступала самостоятельно или при помощи ВРТ-технологий.

Так, в группе контроля беременность после ЭКО была у 3 (8,3%) в сравнении с группой контроля – у 3 (4,2%).

Прегравидарная подготовка включала ряд мероприятий: прием фолиевой кислоты, калия йодида, препаратов железа и прогестерона (дидрогестерон или микронизированный прогестерон), физиотерапию области малого таза и санаторно-курортное лечение (табл. 5). В группе женщин после миомэктомии все (100%) получали фолиевую кислоту в составе витаминно-минеральных комплексов и препараты прогестерона, 21 (58,6%) женщина принимала калия йодид в дозировке 200 мкг и 11 (30,6%) получали препараты железа, чуть меньше, чем у половины (47,2%) и у четверти (25%) женщин, проводилось физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение соответственно. В группе женщин с рубцом на матке после миомэктомии в сравнении с контрольной группой статистически значимо чаще использовались различные методы прегравидарной подготовки ($p < 0,05$).

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика соматических заболеваний в анамнезе (МКБ-10) в исследуемых группах, n (%)

● **Table 2.** Comparative analysis of somatic diseases in past medical history (ICD-10) in the study groups, n (%)

Показатель	Группа 1, n = 36	Группа 2, n = 72	χ^2	d.f	p
Железодефицитная анемия (D50)	11 (30,6%)	4 (5,6%)	11,82	1	<0,001*
Гастрит и дуоденит (K52.8)	14 (38,9%)	8 (11,1%)	10,84	1	<0,001*
Холецистит (K81)	4 (11,1%)	7 (9,7%)	0,05	1	=0,82
Цистит (N30)	4 (11,1%)	5 (6,9%)	0,52	1	=0,47
Гипотиреоз (E03)	3 (8,3%)	3 (4,2%)	0,29	1	=0,58
Варикозное расширение вен нижних конечностей (I83)	7 (19,4%)	4 (5,6%)	4,72	1	=0,03*
Гипертоническая болезнь (I10)	4 (11,1%)	3 (4,2%)	1,78	1	=0,18

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

● **Таблица 3.** Локализация удаленных миоматозных узлов согласно Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), n (%)

● **Table 3.** Location of excised uterine fibroids according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), n (%)

FIGO 2	FIGO 4	FIGO 5	FIGO 8
4 (11,1%)	8 (22,2%)	16 (44,4%)	8 (22,2%)

● **Таблица 4.** Особенности миомы матки в основной группе, n (%)

● **Table 4.** Features of uterine fibroids in the treatment group, n (%)

Множественный рост	Быстрый рост узла	Размеры более 60 мм в диаметре	Центрипетальный рост	Перешеечное расположение
3 (8,3%)	16 (44,4%)	14 (38,9%)	2 (5,6%)	9 (25%)

● **Таблица 5.** Прегравидарная подготовка у исследуемых женщин, n (%)

● **Table 5.** Pregravid preparation in the examined women, n (%)

Показатель	Группа 1, n = 36	Группа 2, n = 72	χ^2	d.f	p
Фолиевая кислота в составе витаминно-минеральных комплексов	36 (100%)	36 (50%)	24,797	1	<0,001*
Калия йодид 200 мкг	21 (58,3%)	24 (33,3%)	5,186	1	0,023*
Препараты железа	11 (30,6%)	4 (5,6%)	10,539	1	0,002*
Физиотерапия на область органов малого таза	17 (47,2%)	3 (4,2%)	26,701	1	<0,001*
Санаторно-курортное лечения (в т. ч. грязи на область органов малого таза)	9 (25%)	0 (0%)	16,500	1	<0,001*
Дидрогестерон	31 (86,1%)	5 (6,9%)	64,172	1	<0,001*
Микронизированный прогестерон (интравагинально)	5 (13,9%)	1 (1,4)	4,963	1	=0,026*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Средний временной промежуток между оперативным лечением и наступлением беременности составлял 15 (9–25) мес., что было обусловлено эффективностью реабилитационных мероприятий. У большинства женщин беременность наступила спонтанно, у 3 (8,3%) – в результате применения ВРТ.

При анализе течения первого триместра беременности было выявлено, что у женщин основной группы с рубцом на матке после консервативной миомэктомии статистически значимо чаще регистрировались такие осложнения беременности, как центральное предлежание хориона, определяемое при первом перинатальном скрининге, угрожающий самопроизвольный выкидыш, клинически проявляющийся кровянистыми выделениями из половых путей от скудных до умеренных, бессимптомная бактериурия, выявляемая в обнаружение бактерий в диагностически значимом титре в двух последовательных микробиологических (культуральных) исследованиях средней порции мочи (с разницей не более 14 дней), полученной при мочеиспускании, в отсутствии клинических симптомов, ранний токсикоз, проявляющийся в виде рвоты беременных, легкой степени тяжести (табл. 6).

Пациентки с угрожающим выкидышем получали диногестерон в дозе 20 мг в сутки до исчезновения кровянистых выделений из половых путей, при подтверждении диагноза «Бессимптомная бактериурия» – антибиотикотерапию. Также все беременные после миомэктомии получали фолиевую кислоту в составе витаминно-минеральных комплексов в течение 1-го триместра.

Во втором триместре беременности были выявлены следующие статистически значимые отличия

в осложнениях беременности в основной группе: угрожающие преждевременные роды, плацентарные нарушения, проявляющиеся в виде нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) (табл. 7).

В третьем триместре беременности статистически значимых отличий в осложнениях беременности у исследуемых выявлено не было. В единичном случае в группе с рубцом на матке после консервативной миомэктомии были ранние преждевременные роды (табл. 8).

Общая прибавка массы тела за период гестации не имела статистически значимых отличий в исследуемых группах. В группе 1 данный показатель составлял 3 (8,3%) кг, в группе 2 – 4 (5,6%) кг.

В результате проведенного исследования было выявлено, что средний срок родоразрешения в основной группе составлял 37,8 (36,1–38,2) нед., в группе контроля – 38,4 (37,2–39,3) нед. Следует отметить, что у большинства женщин (28), имеющих в анамнезе рубец на матке, после кесарева сечения было оперативное родоразрешение согласно клиническим рекомендациям [14]. Плановое кесарево сечение было у 25 женщин и у 3 – экстренно. Неотложное оперативное родоразрешение было проведено в связи с аномалиями родовой деятельности. В группе женщин без рубца на матке через естественные родовые пути было родоразрешено 65 женщин, у 7 проведено неотложное оперативное родоразрешение в связи со слабостью родовой деятельности и гипоксией плода и у 2 – в плановом порядке в связи с тазовым предлежанием плода с массой тела более 3600 г. У одной женщины с рубцом на матке после консервативной миомэктомии были ранние преждевременные роды в сроке 28–29 нед. (табл. 9).

● **Таблица 6.** Течение первого триместра беременности, n (%)

● **Table 6.** The course of the first trimester of pregnancy, n (%)

Показатель	Группа 1, n = 36	Группа 2, n = 72	χ^2	d.f	p
Предлежание хориона (O20.0)	6 (16,7%)	2 (2,8%)	6,31	1	=0,01*
Угрожающий самопроизвольный выкидыш (O03)	5 (13,9%)	1 (1,4%)	6,79	1	=0,01*
Инфекция мочевыводящих путей (O23)	9 (25%)	0 (0%)	16,5	1	<0,001*
Ранний токсикоз (O21.0)	5 (13,9%)	1 (1,4%)	6,79	1	=0,01*
Железодефицитная анемия легкой степени тяжести (O99.0)	6 (16,7%)	4 (5,6%)	3,29	1	=0,07
Гестационный сахарный диабет (O24)	4 (11,1%)	3 (4,2%)	1,78	1	=0,18

*Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

● **Таблица 7.** Течение второго триместра беременности, n (%)

● **Table 7.** The course of the second trimester of pregnancy, n (%)

Показатель	Группа 1, n = 36	Группа 2, n = 72	χ^2	d.f	p
Угрожающие преждевременные роды (O47.0)	4 (11,1%)	0 (0%)	5,48	1	=0,02*
Инфекция мочевыводящих путей (O23)	3 (8,3%)	4 (5,6%)	0,29	1	=0,58
Железодефицитная анемия легкой степени тяжести (O99.0)	6 (16,7%)	10 (13,9%)	0,14	1	=0,70
Гестационный сахарный диабет (O24)	6 (16,7%)	7 (9,7%)	1,04	1	=0,30
Истмико-цервикальная недостаточность (O34.3)	3 (8,3%)	0 (0%)	3,47	1	=0,06
Плацентарные нарушения (O43)	8 (22,2%)	4 (5,6%)	6,31	1	=0,01*

*Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

- **Таблица 8.** Течение третьего триместра беременности, n (%)
 ● **Table 8.** The course of the third trimester of pregnancy, n (%)

Показатель	Группа 1, n = 36	Группа 2, n = 72	χ^2	d.f	p
Преждевременные роды	1 (2,8%)	0 (%)	0,12	1	0,72
Отеки беременных	4 (11,1%)	7 (9,7%)	0,05	1	0,82
Умеренная преэклампсия	2 (5,6%)	1 (1,4%)	1,42	1	0,23
Гестационный сахарный диабет (O24)	7 (19,4%)	10 (13,9%)	0,54	1	0,46
Плацентарные нарушения (O43)	8 (22,2%)	9 (12,5%)	1,64	1	0,20

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

- **Таблица 9.** Способы родоразрешения в обследуемых группах (МКБ-10), n (%)
 ● **Table 9.** Modes of delivery in the study groups (ICD-10), n (%)

Показатель	Группа 1, n=36	Группа 2, n=72	χ^2	d.f	p
Роды одноплодные, родоразрешение посредством кесарева сечения (O82)	28 (77,8%)	7 (9,7%)	51,9	1	<0,001*
Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (O80.0)	8 (22,2%)	65 (90,3%)	51,9	1	<0,001*
Преждевременные самопроизвольные роды с досрочным родоразрешением (O60.1)	1 (2,8%)	0 (0%)	0,12	1	=0,72

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Анализ антропометрических показателей новорожденных не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах (табл. 10).

Показатель по шкале Апгар был ниже у детей в группе женщин с рубцом на матке в сравнении с контрольной группой, но данные не имели статистической значимости. Один новорожденный находился в реанимации в связи с ранними преждевременными родами и развитием РДС.

Послеродовый период протекал в обеих группах без существенных особенностей, и при сравнении групп показатели не имели статистической значимости. В единичных случаях встречались такие осложнения, как послеродовое кровотечение, послеродовый эндометрит и тотальное нагноение послеоперационной раны у родильницы с гестационным сахарным диабетом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В гинекологическом анамнезе было выявлено, что у женщин после миомэктомии были более частые (с интервалом менее 24 дней) менструации ($p < 0,05$). При этом половина женщин из исследуемой группы и более 1/3 из контрольной отмечали обильные менструации. С учетом вышесказанного у 11 (30,6%) женщин из 1-й группы была выявлена железодефицитная анемия, а у женщин из 2-й группы – у 4 (5,6%) ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждают исследование Н.И. Стуклова с соавт.: анемия, причиной которой являлась миома матки, наблюдалась у 65% женщин ($p < 0,001$), госпитализированных в стационар для оперативного лечения [17]. Среди других гинекологических заболеваний у пациенток с рубцом на матке после миомэктомии чаще встречались: хронический эндометрит, полип женских половых органов, эндометриоз, сальпингит и оофорит, женское бесплодие ($p < 0,05$). ЖДА и сопутствующие гинекологические заболевания в сочетании с рубцом на матке после

миомэктомии являются важным поводом для прегравидарной подготовки с целью улучшения перинатальных исходов. Так, в последнее время у исследователей и практикующих врачей все больше доминирует правильное мнение о важности индивидуальной предгравидарной подготовки пациентки для благополучного течения беременности и родов [18].

Установлено, что миомэктомия значительно увеличивает частоту наступления беременности, когда миома матки является единственной причиной infertility [19]. Однако часто эти беременности имеют осложненное течение, а исходы не всегда успешны.

- **Таблица 10.** Антропометрические показатели новорожденных, Me (Q1–Q3)
 ● **Table 10.** Anthropometric characteristics of newborns, Me (Q1–Q3)

Показатель	Группа 1, n = 36	Группа 2, n = 72	χ^2	d.f	p
Масса тела, г	3520 (2940–3780)	3608 (3010–3810)	2,56	1	=0,16
Рост, см	51,6 (51–54)	52,3 (51–53)	4,23	1	=0,08

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

- **Таблица 11.** Особенности течения послеродового периода, n (%)
 ● **Table 11.** Features of the course of the postpartum period, n (%)

Показатель	Группа 1, n = 36	Группа 2, n = 72	χ^2	d.f	p
Послеродовое кровотечение	1 (2,8%)	4 (5,6%)	0,88	1	=0,34
Послеродовый эндометрит	3 (8,3%)	1 (1,4%)	3,05	1	=0,08
Тотальное нагноение послеоперационной раны	1 (2,8%)	0 (0%)	0,12	1	=0,72

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Выполненный нами анализ 79 историй амбулаторного наблюдения у женщин после консервативной миомэктомии в период с 2010 по 2015 г. показал, что частота выкидышей у данного контингента составляла 36,7% (29 пациенток) в сравнении с показателями годовых отчетов работы перинатального центра г. Ханты-Мансийска – от 13,2 до 14,7%. В когортном исследовании S. Shue et al. также выявили высокую частоту (у 45,5%) самопроизвольного выкидыша после оперативного удаления более 6 миоматозных узлов, а у 23,5% пациенток после резекции менее 6 узлов произошли преждевременные роды [15]. В.А. Хорольский с соавт. выявили, что у пациенток после миомэктомии без прегравидарной подготовки статистически значимо чаще беременность осложнялась в 1-м и 2-м триместрах начавшимся самопроизвольным выкидышем ($p < 0,05$), а в 3 – угрожающими преждевременными родами, аномалиями прикрепления и расположения плаценты, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты ($p < 0,05$) [16]. В нашем же исследовании не было выявлено статистически значимых различий между группами по преждевременным родам и осложнениям в 3-м триместре беременности и в родах, что может

быть результатом тщательной прегравидарной подготовкой женщин с рубцом на матке. Также важно отметить, что не было выявлено статистически значимых отличий между группами по показателям шкалы Апгар и антропометрии новорожденных ($p > 0,05$), что также свидетельствует об успешном планировании беременности.

Следует отметить, что у тех женщин, которым была проведена прегравидарная подготовка в виде назначения фолиевой кислоты, калия йодита, препаратов прогестерона и санаторно-курортного лечения, были лучшие исходы беременности и родов, чем в группе с рубцом на матке, после консервативной миомэктомии, как и у здоровых женщин.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные о течении беременности, родов и перинатальных исходов после миомэктомии отразили необходимость и эффективность прегравидарной подготовки у данного контингента женщин.

Поступила / Received 12.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2024

Принята в печать / Accepted 11.03.2024



Список литературы / References

- Kiesler ZG, Hunter MI, Balboula AZ, Patterson AL. Periostin's role in uterine leiomyoma development: a mini-review on the potential periostin poses as a pharmacological intervention for uterine leiomyoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07435-z>.
- Koga K, Fukui M, Fujisawa M, Suzukamo Y. Impact of diagnosis and treatment of uterine fibroids on quality of life and labor productivity: The Japanese online survey for uterine fibroids and quality of life (JOYFUL survey). *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(10):2528–2537. <https://doi.org/10.1111/jog.15758>.
- El Sahab M, Borahay MA. The Future of Uterine Fibroid Management: a More Preventive and Personalized Paradigm. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3285–3288. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00618-y>.
- Nieh C, Mabila SL. Incidence and health care burden of uterine fibroids among female service members in the active component of the U.S. Armed Forces, 2011–2022. *MSMR*. 2024;31(2):9–15. Available at: <https://europepmc.org/article/MED/38466970>.
- Камхен ВБ, Жаймырзаева ГА. Миома матки у женщин фертильного возраста: размеры узлов и клинические проявления. *Вестник КазНМУ*. 2020;(3):12–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mioma-matki-u-zhenschin-feritilnogo-vozrasta-razmery-uzlov-i-klinicheskie-proyavleniya>.
- Kamkhenn VB, Zhaymyrzaeva GA. Uterine fibroids in women of fertile age: dimensions of nodes and clinical manifestations. *Vestnik KazNMU*. 2020;(3):12–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mioma-matki-u-zhenschin-feritilnogo-vozrasta-razmery-uzlov-i-klinicheskie-proyavleniya>.
- Michos G, Dagklis T, Papanikolaou E, Tsakiridis I, Oikonomou K, Mamopoulos AM et al. Uterine Leiomyomas and Infertility: A Comparison of National and International Guidelines. *Cureus*. 2023;15(12):e50992. <https://doi.org/10.7759/cureus.50992>.
- Ahmad A, Kumar M, Bhoi NR, Badruddeen, Akhtar J, Khan MI et al. Diagnosis and management of uterine fibroids: current trends and future strategies. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2023;34(3):291–310. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2022-0219>.
- Cianci S, Gulino FA, Palmara V, La Verde M, Ronsini C, Romeo P et al. Exploring Surgical Strategies for Uterine Fibroid Treatment: A Comprehensive Review of Literature on Open and Minimally Invasive Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2023;60(1):64. <https://doi.org/10.3390/medicina60010064>.
- Ordás P, Spagnolo E, Fernández LG, Diestro Tejeda MD, Lafuente P, Salas P et al. Comparison of surgical and obstetric outcomes in women with uterine leiomyomas after laparoscopic vs. abdominal myomectomy: A single-center cohort study. *Front Surg*. 2022;9:997078. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.997078>.
- Tossamartvorakul M, Mendoza MCVR, Huang KG, Chang SH. Metastatic Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential after Laparoscopic Presuming Myomectomy. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2021;10(3):187–190. https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_44_20.
- Kociuba J, Łoziński T, Latra K, Korczyńska L, Skowrya A, Zarychta E, Ciebiera M. Occurrence and Risk Factors for Perioperative Treatment Discontinuation during Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU) Therapy in Symptomatic Uterine Fibroids-A Retrospective Case-Control Study. *J Clin Med*. 2023;12(18):5999. <https://doi.org/10.3390/jcm12185999>.
- Akhatova A, Aimagambetova G, Bapayeva G, Laganà AS, Chiantera V, Oppelt P et al. Reproductive and Obstetric Outcomes after UAE, HIFU, and TFA of Uterine Fibroids: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):4480. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054480>.
- D'Asta M, Gulino FA, Ettore C, Dilisi V, Pappalardo E, Ettore G. Uterine Rupture in Pregnancy following Two Abdominal Myomectomies and IVF. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2022;2022:6788992. <https://doi.org/10.1155/2022/6788992>.
- Khaw SC, Anderson RA, Lui MW. Systematic review of pregnancy outcomes after fertility-preserving treatment of uterine fibroids. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(3):429–444. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.003>.
- Wise LA, Thomas L, Anderson S, Baird DD, Anchan RM, Terry KL et al. Route of myomectomy and fertility: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2022;117(5):1083–1093. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.013>.
- Хорольский ВА, Новикова ВА. Органосохраняющее лечение миомы матки при персонализированной прегравидарной подготовке. *Лечение и профилактика*. 2022;12(1):26–39. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/gfhljj>.
- Melnikova IYu, Buryak VN. Organ-preserving treatment of uterine fibroids as a stage of personalized preconception care. *Disease Treatment and Prevention*. 2022;12(1):26–39. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/gfhljj>.
- Стуклов НИ, Леваков СА, Сушинская ТВ, Митченкова АА, Ковальчук МО. Профилактика и лечение анемии у женщин репродуктивного возраста при гинекологических заболеваниях. *Акушерство и гинекология*. 2020;(3):218–226. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.218-226>.
- Stuklov NI, Levakov SA, Sushinskaya TV, Mitchenkova AA, Kovalchuk MS. Prevention and treatment of anemia in reproductive-aged women with gynecological diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(3):218–226. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.218-226>.
- Синчихин СП, Магакян СГ, Синчихина ЕС, Магакян ГС. Алгоритм ведения пациенток с миомой матки в прегравидарном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(6):139–145. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vcuxzv>.
- Sinchikhin SP, Magakyan SG, Sinchikhina ES, Magakyan GS. Algorithm for the management of patients with uterine fibroids in the preconception period. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2022;21(6):139–145. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vcuxzv>.
- Jeldu M, Asres T, Arusi T, Gutulo MG. Pregnancy Rate after Myomectomy and Associated Factors among Reproductive Age Women Who Had Myomectomy at Saint Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa: Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Reprod Med*. 2021;6680112. <https://doi.org/10.1155/2021/6680112>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Соловьева

Написание текста – А.В. Соловьева, Л.А. Чегус, Е.Ю. Алейникова

Обзор литературы – А.В. Соловьева, Л.А. Чегус, Е.Ю. Алейникова, М. А. Спицына

Анализ материала – А.В. Соловьева, Л.А. Чегус, Е.Ю. Алейникова, М. А. Спицына

Статистическая обработка – А.В. Соловьева, Л.А. Чегус, Е.Ю. Алейникова, М. А. Спицына

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina V. Solovyeva

Text development – Alina V. Solovyeva, Larisa A. Chegus, Ekaterina Yu. Aleynikova,

Literature review – Alina V. Solovyeva, Larisa A. Chegus, Ekaterina Yu. Aleynikova, Maria A. Spitsyna

Material analysis – Alina V. Solovyeva, Larisa A. Chegus, Ekaterina Yu. Aleynikova, Maria A. Spitsyna

Statistical processing – Alina V. Solovyeva, Larisa A. Chegus, Ekaterina Yu. Aleynikova, Maria A. Spitsyna

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

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval

Информация об авторах:

Чегус Лариса Алексеевна, к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; lchegus@mail.ru

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; av_soloveva@mail.ru

Алейникова Екатерина Юрьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ketall@mail.ru

Спицына Мария Александровна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; lotyeva31@gmail.com

Information about authors:

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

Alina V. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; av_soloveva@mail.ru

Ekaterina Yu. Aleynikova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ketall@mail.ru

Maria A. Spitsyna, Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; lotyeva31@gmail.com

Новые возможности восполнения железодефицита у пациенток с аномальными маточными кровотечениями

И.Н. Кононова^{1,2✉}, irkonmed@mail.ru, Ю.Э. Доброхотова¹, Е.Н. Карева^{1,3}, Е.В. Стебеньева⁴, Н.А. Шмакова⁵, И.В. Грабан⁶, Е.В. Краснощок^{1,3}, Н.А. Кочина¹, С.В. Орлова⁷, М.Р. Нариманова¹

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

² Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования; 117997, Россия, Москва; Волоколамское шоссе, д. 73

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Медицинский центр «СМАРТЛАБ»; 620016, Россия, Екатеринбург, ул. Краснолесья, д. 28

⁵ Медицинский центр «Ангиолайн»; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 86

⁶ Медицинский центр «Эдельвейс»; 620098, Россия, Екатеринбург, проспект Космонавтов, д. 47

⁷ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Высокая частота встречаемости аномальных маточных кровотечений (АМК), более 30%, среди пациенток репродуктивного возраста сопровождается развитием железодефицитной анемии (ЖДА), которая, в свою очередь, является социальной проблемой среди заболеваний, несущих глобальное бремя во всем мире.

Цель. Оценить клиническую эффективность и комплаентность применения комплекса Вожея для профилактики ЖДА у женщин с аномальными маточными кровотечениями.

Материалы и методы. Многоцентровое клиническое наблюдательное исследование проведено в 6 медицинских центрах и женских консультациях Екатеринбурга и Москвы. В исследование включено 52 пациентки с латентным железодефицитом (уровень сывороточного ферритина менее 15 нг/мл) и диагнозом «АМК на фоне овуляторной дисфункции». Все пациентки получали комплекс Вожея по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 мес. на фоне проведения медикаментозной терапии АМК. Оценка клинико-лабораторной эффективности и приверженности к приему проводилась через 30, 60 и 90 дней после начала приема.

Результаты. Начиная с 1-го мес. приема исследуемого комплекса в обеих группах наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторных показателей. За 3 мес. приема Вожеи отмечен прирост ферритина в 5,4 раза (клинически значимый через 2 мес. приема), уровня фолатов плазмы крови – в 4,9 раза, фолатов в эритроцитах – на 45%. Прием комплекса способствовал достижению и поддержанию среднего уровня фолатов в эритроцитах выше 400 нг/мл (906 нмоль/л). Побочные эффекты были представлены единичными случаями желудочно-кишечной диспепсии и индивидуальной непереносимостью. Все пациентки отметили хорошую и отличную переносимость комплекса, что обеспечило высокую комплаентность приему (92%).

Выводы. Применение комплекса Вожея в течение трех месяцев в комплексном подходе к терапии АМК у женщин с латентным железодефицитом показало высокую клинико-лабораторную эффективность с хорошей приверженностью пациентов курсу приема.

Ключевые слова: овуляторные дисфункции, железодефицитные состояния, фолиевая кислота, активный метаболит фолиевой кислоты, метилтетрагидрофолат глюкоаминовой соли, Quatrefolic®, микронизированное микроинкапсулированное железо, Вожея

Для цитирования: Кононова ИН, Доброхотова ЮЭ, Карева ЕН, Стебеньева ЕВ, Шмакова НА, Грабан ИВ, Краснощок ЕВ, Кочина НА, Орлова СВ, Нариманова МР. Новые возможности восполнения железодефицита у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. *Медицинский совет*. 2024;18(4):56–63. <https://doi.org/10.21518/ms2024-163>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New options for replenishing the iron stores in patients with abnormal uterine bleeding

Irina N. Kononova^{1,2✉}, irkonmed@mail.ru, Julia E. Dobrokhotova¹, Elena N. Kareva^{1,3}, Ekaterina V. Stebenyaeva⁴, Nadezhda A. Shmakova⁵, Irina V. Graban⁶, Ekaterina V. Krasnoshchok^{1,3}, Nataliya A. Kochina¹, Svetlana V. Orlova⁸, Metanat R. Narimanova¹

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

² Interregional Center for Continuing Professional Education; 73, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 117997, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ Medical Center "SMARTLAB"; 28, Krasnolesya St., Ekaterinburg, 620016, Russia

⁵ Medical Center “Angioline”; 86, 8 Marta St., Ekaterinburg, 620028, Russia

⁶ Medical Center “Edelweiss”; 47, Kosmonavtov Ave., Ekaterinburg, 620098, Russia

⁷ Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. The high incidence of abnormal uterine bleeding (AUB) (over 30%) among patients of reproductive age is accompanied by the development of iron deficiency anaemia (IDA), which, in turn, is a social problem among global burden diseases throughout the world.

Aim. To evaluate the clinical efficacy and compliance with the Vojea complex regimen to prevent IDA in women with abnormal uterine bleeding.

Materials and methods. A multicentre clinical observational study was conducted in 6 health care facilities and women’s health clinics in Yekaterinburg and Moscow. The study included 52 patients with latent iron deficiency (serum ferritin level < 15 ng/ml) who were diagnosed with abnormal uterine bleeding (AUB) due to ovulatory dysfunction. All patients received Vojea complex at a dose of 1 tablet QD for 3 months while taking pharmaceutical therapy for AUB. The clinical and laboratory efficacy and medication compliance were assessed at 30, 60 and 90 days after initiation of treatment.

Results. Starting from the 1st month of treatment with the study complex, positive trends in clinical and laboratory findings were observed in both groups. After the three-month therapy with Vojea, ferritin levels increased 5.4 times (a clinically significant growth was reported after the two-month intake), plasma folate levels increased 4.9 times and red blood cell folate concentrations increased by 45%. The complex therapy helped reach and maintain the average red blood cell folate concentration >400 ng/ml (906 nmol/l). Side effects included isolated events of gastrointestinal dyspepsia and individual intolerance. All patients reported good and excellent tolerance of the complex, which ensured high compliance with the drug regimen (92%).

Conclusion. The three-month therapy with Vojea complex as part of the combination approach to the treatment of AUB in women with latent iron deficiency showed high clinical and laboratory efficacy, as well as good compliance with the drug regimen.

Keywords: ovulatory dysfunctions, iron deficiency conditions, folic acid, active metabolite of folic acid, glucosamine salt methyltetrahydrofolate, Quatrefolic®, micronized microencapsulated iron, Vojea

For citation: Kononova IN, Dobrokhotova JuE, Kareva EN, Stebenyaeva EV, Shmakova NA, Graban IV, Krasnoshchok EV, Kochina NA, Orlova SV, Narimanova MR. New options for replenishing the iron stores in patients with abnormal uterine bleeding. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(4):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-163>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – это кровотечения, чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней) [1, 2]. Наиболее часто АМК возникают на фоне овulatorных дисфункций вследствие стероидной дисфункции с клиническими проявлениями в виде меноррагии и полименореи согласно классификации FIGO (PALM-COE-IN) 2011 г. (АМК-О)¹ [3]. Высокая частота встречаемости АМК, более 30%, среди пациенток репродуктивного возраста сопровождается развитием железодефицитной анемии (ЖДА), которая, в свою очередь, является социальной проблемой среди заболеваний, несущих глобальное бремя во всем мире [4]. ЖДА оказывает негативное влияние на качество жизни женщин, способствуя развитию трофических расстройств в тканях на фоне нарушения гемопоэза [5]. При этом дефицит жизненно необходимого микроэлемента железа является доминирующим, составляя 85% всех анемий [6]. Согласно мировой и отечественной статистике, ЖДА среди женщин вне гестации составляет 21,1% с выявленной коморбидностью с рядом гинекологических и соматических заболеваний² [7]. Следует учитывать, что в группе риска оказываются пациентки соматического профиля, в частности, с заболеваниями желудочно-кишечного

тракта, а также приверженцы вегетарианства или неполноценного питания, женщины с повышенными физическими нагрузками, составляющие основную когорту женского населения [8]. Важно, что дефицит железа может вызывать клинические симптомы еще до того, как уровень Hb достигнет порогового значения, соответствующего анемии. Учитывая, что железо влияет на эритропоэз, окислительный метаболизм, клеточный иммунитет, тканевое дыхание и каталитическую активность ферментов, своевременная ферротерапия является приоритетом в профилактике ЖДА [9].

Терапия и профилактика железодефицитных состояний при АМК в Российской Федерации (РФ) регламентирована клиническими рекомендациями Минздрава РФ [10]. Но при этом она опирается на Клинические рекомендации по лечению ЖДА, где золотым стандартом представлены железосодержащие препараты в пероральной форме [11]. Следует отметить, что ВОЗ относит к группе риска по развитию ЖДА и латентного дефицита железа всех менструирующих женщин и девушек-подростков в возрасте от 12 до 49 лет, рекомендуя им ежедневный прием железа в дозах 30–60 мг элементарного железа в течение 3 последовательных месяцев для повышения уровня железа и профилактики анемий³.

Однако пероральная ферротерапия сопровождается низкой биодоступностью в результате нескольких причин: сложной схемы всасывания железа как из органических, так и из неорганических солей, со сменой валентности;

¹ Heavy menstrual bleeding: assessment and management NICE guideline [NG88]. Published: 14 March 2018. Last updated: 24 May 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>.

² Anaemia in women of reproductive age. The Global Health Observatory. 2019. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age>.

³ World Health Organization. Nutritional anemias: tools for effective prevention and control. 2017. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067>.

участия в метаболизме железа селективного регулятора – гепсидина, повышенная экспрессия которого блокирует ферропортин и всасывание железа на фоне ряда заболеваний, а также опасность передозировки с возникновением ферроптоза [12]. В результате частого развития побочных явлений при приеме пероральной ферротерапии отмечается нарушение приверженности пациенток. Все это диктует необходимость разработки и внедрения новых технологий железосодержащей терапии и профилактики.

Одним из перспективных направлений является применение технологии микронизации пирофосфата железа для повышения растворимости и биодоступности, а с последующей микроинкапсуляцией частиц в лецитиновую (липосомальную) оболочку, что обеспечивает всасывание железа через м-клетки лимфатической системы на протяжении всего тонкого кишечника и таргетную доставку микроэлемента в печень [13].

Следует отметить, что для адекватного эритропоэза и повышения активности ферротерапии необходим достаточный уровень фолиевой кислоты как важнейшего синергиста метаболизма железа. При фолатдефицитном эритропоэзе усиление апоптоза препятствует физиологическому использованию доступного железа [14]. Значение фолиевой кислоты как корректора мегалобластной анемии регламентировано в клинических рекомендациях [15]. Дополнительными функциями фолатов являются: положительное влияние на настроение, кожные покровы, репродуктивную функцию, коррекцию гомоцистеина [16]. Однако наличие полиморфизма генов ферментов фолатного цикла у половины женщин репродуктивного возраста на фоне повышенной потребности терапии в фолатах при ряде заболеваний, нарушении всасывания в ЖКТ, на фоне стероидотерапии и применении ряда других препаратов, наличие метаболического синдрома у трети пациенток в мире и опасность передозировки ограничивают применение фолиевой кислоты. Это послужило поводом для разработки активных форм фолиевой кислоты. В частности, в 2008 г. был синтезирован и запатентован активный метаболит нового поколения – глюкоаминовая соль 5-мелилтетрагидрофолиевой кислоты, которая показала наиболее высокую биодоступность и обеспечение фолатами плазмы крови, преодоление барьера в виде полиморфизма генов фолатного цикла и признанную безопасность [13].

Сочетание 2 инновационных молекул (микронизированного микроинкапсулированного железа и активного метаболита фолиевой кислоты Quatrefolic) в составе комплекса Вожея уже продемонстрировало свою высокую эффективность в повышении концентрации ферритина и гемоглобина с клинически значимым приростом показателей уже через 2 мес. применения, нормализации фолатного статуса, а также отличную переносимость с низким риском нежелательных явлений у пациенток на прегравидарном периоде и в первом триместре беременности [17]. Полученные данные послужили основанием для включения комплекса Вожея в клинический протокол MAPC по прегравидарной подготовке 2023 г. [18].

Необходимость дальнейшего изучения эффективности и безопасности комплекса Вожея у пациенток

гинекологического профиля из группы риска по развитию железодефицита актуализировало настоящее исследование.

Цель исследования – оценка клинической эффективности, безопасности и комплаентности применения комплекса Вожея для профилактики ЖДА у женщин с аномальными маточными кровотечениями на фоне овulatorных дисфункций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое наблюдательное исследование было проведено в двух городах РФ: Екатеринбурге (3 клинических центра) и Москве (6 клинических центров). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом РНИМУ имени Н.И. Пирогова 27.06.2022 г., №220. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: 1) возраст от 18 до 45 лет, 2) верифицированный инструментально и лабораторно диагноз «Обильное менструальное кровотечение на фоне овulatorных дисфункций», 3) уровень сывороточного ферритина менее 15 мкг/л. **Критериями не включения** являлись: 1) наличие лабораторных признаков железодефицитной анемии (уровень Hb менее 120 г/л), 2) прием других препаратов/добавок, содержащих железо или фолиевую кислоту/фолаты, метотрексат и противосудорожные препараты, КОК.

На этапе скрининга проводился сбор социodemографической информации (возраст, рост, вес) и данных акушерско-гинекологического анамнеза, длительность АМК, прием в анамнезе препаратов железа с развитием побочных эффектов, прием в анамнезе фолиевой кислоты с указанием дозировки, наличие жалоб, физикальный осмотр для оценки наличия клинических симптомов анемии.

Лабораторная диагностика феррокинетических и гематологических показателей, фолатного статуса осуществлялась в лабораториях «СИТИЛАБ» (Екатеринбург) и «ДНКМ» (Москва) с учетом референсных значений: гемоглобин (121,3–148,70 г/л), гематокрит (34,79–44,27%), эритроциты ($3,83–4,86 \times 10^{12}/л$) средний объем эритроцитов (81,30–100,12 фл); показатели обмена железа (с референсными значениями): сывороточный ферритин 12–150,0 мкг/л, сывороточное железо (5,8–34,5 мкмоль/л), насыщение трансферрина (15,0–50,0%); показатели обмена фолиевой кислоты: концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови (3,1–19,9 нг/мл) и в эритроцитах (140–836 нг/мл).

В скрининге участвовало 165 женщин, из них всем критериям включения-невключения соответствовали 52 пациентки, включенные впоследствии в исследование. Данным пациенткам был назначен комплекс Вожея по 1 таблетке 1 раз в сутки продолжительностью 3 мес. на фоне проведения медикаментозной терапии АМК согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (циклический прием эстрадиола валерата, микро 20,0 + диеногест, микро 3 мг). Клинический и лабораторный контроль эффективности осуществлялся через 1, 2 и 3 мес. приема препарата. Комплаентность пациентов в отношении приема комплекса изучалась с помощью опросника ВАШ (5-балльная

визуально-аналоговая шкала): 1 балл означал плохую переносимость, 2 балла – хорошую, ближе к плохой, 3 балла – хорошую переносимость, 4 балла – хорошую ближе к отличной, 5 баллов – отличная переносимость препарата. Для оценки профиля безопасности во время опроса фиксировались все нежелательные явления на фоне применения Вожеи с их описанием в случае развития.

Для статистической обработки данных использовались стандартные пакеты программ (SPSS 23.0, MedCalc 12.5.0). Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, применялись: $\bar{x}$, $M \pm SD$, где n – число наблюдений, $\bar{x}$ – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе демографических показателей выявлено, что средний возраст пациенток оказался $33,95 \pm 6,1$ лет. Индекс массы тела (ИМТ) женщин в среднем находился в пределах нормы ($23,53 \pm 2,96$). Число беременностей составило в среднем $2,28 \pm 1,75$, число родов – $1,39 \pm 0,94$. Продолжительность дисменореи составила в среднем 4,5 мес. Следует обратить внимание на развитие побочных явлений в анамнезе у абсолютного большинства пациенток при приеме пероральных железосодержащих препаратов (88,9%). Прием фолиевой кислоты также осуществляли в анамнезе у более чем половины пациенток ($65,4 \pm 5,5\%$) с развитием нежелательных явлений в одном случае.

Первый месяц приема Вожеи завершили 50 пациенток, второй – 48, третий – 48 женщины. Полностью завершили курс приема более 92% пациенток. Только 2 пациентки не завершили курс по причине непереносимости

(развития НЯ), остальные – по причине несоблюдения требованиям протокола.

Субъективные признаки железодефицита исходно беспокоили почти половину пациенток (25/52), отмечались жалобы на слабость, головокружение, усталость, снижение работоспособности. Уже через один месяц наблюдения число пациенток с данными признаками значительно сократилось и составило менее 2% (1/52). В течение 3 мес. приема Вожеи выявлено их разрешение у всех пациенток. Клинических признаков анемии зафиксировано во время приема комплекса не было.

Исходно все пациентки на этапе скрининга продемонстрировали результаты обследования со снижением уровня сывороточного ферритина ниже 15 нг/мл, но при этом с показателем гемоглобина в пределах нормативных значений. Через 1, 2 и 3 мес. приема комплекса доля женщин с нормальным уровнем ферритина (15–150 нг/мл) составила 95,7, 95,5 и 100% пациенток соответственно. При этом на 3-м мес. наблюдения уровень ферритина превышал 40 нг/мл у 79% (38/48).

Результаты динамики гематологических, феррокинетических и показателей фолатного статуса на фоне приема комплекса Вожеи представлены в *таблице*.

Положительная динамика наиболее информативных лабораторных гематологических показателей обмена фолата и железа (сывороточного ферритина, концентрации фолиевой кислоты в плазме крови и в эритроцитах) наблюдалась уже после первого месяца приема с клинически значимым приростом в последующие два месяца (*табл.*).

К концу третьего месяца приема Вожеи был отмечен прирост уровня ферритина в 5,4 раза, а также уровня фолатов плазмы крови – в 4,9 раза, а в эритроцитах – на 45%.

При изучении комплаентности приема комплекса выявлено, что средний балл по ВАШ через 1, 2 и 3 мес. наблюдения составил 4,8, 4,93 и 4,95 соответственно. Доля пациенток с отличной и хорошей переносимостью препарата

● **Таблица.** Динамика лабораторных показателей пациенток на фоне приема Вожеи

● **Table.** Changes in laboratory test results of patients on Vojea

Лабораторные показатели	исходно $n = 52$	Прием Вожеи		
		1 мес. $n = 50$	2 мес. $n = 48$	3 мес. $n = 48$
	1	2	3	4
Гемоглобин (г/л), Me (Q1-Q3)	123,5 (121–127,5)	127,5 (124–132)	132 (127,25–137,5)	134,5 (129–142)
Гематокрит (%) $mean \pm SD$	$38,6 \pm 3,1$	$42 \pm 2,6$	$42,7 \pm 3,03$	$42,3 \pm 3,6$
Эритроциты (1012/л) $mean \pm SD$	$4,3 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,04$	$4,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$
Средний объем эритроцитов (MCV 10^{-15} л), Me (Q1-Q3)	89,1 (87,5–91,5)	89,3 (87,6–91,6)	94,7 (89–95,7)	95 (87,4–96,2)
Сывороточный ферритин* (нг/мл), Me (Q1-Q3)	12,9 (12,2–14,1)	17,8 (16,2–23,4)	47,3 (25–57,6)	69,7 (30,2–85,2)
Сывороточное железо (мкмоль/л), Me (Q1-Q3)	18,4 (16,9–22)	21,2 (18,17–22,9)	26,8 (17,5–27,4)	26,4 (18,8–28)
Индекс насыщения трансферрина железом, Me (Q1-Q3)	27,6 (22,7–36,7)	23,6 (22,1–32,8)	27,6 (26,2–29,1)	27,4 (25,9–30,5)
Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови нг/мл, Me (Q1-Q3)	3,5 (3,3–3,9)	6,6 (5,5–8,3)	16,8	17,4
Концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах (нг/мл), среднее значение	328	-	471,1	477,5

*p-value – $p1-2 = 0,0021$, $p1-3 < 0,0001$, $p1-4 < 0,0001$.

(4 и 5 баллов) через 1, 2 и 3 мес. наблюдения соответствовала 95, 98 и 100%, что означало отличную приверженность пациентов к применению комплекса Вожея.

За весь период наблюдения нежелательные явления с незначительной степенью выраженности отмечены у 4/52 (7,6%) пациенток. Они были представлены единичными случаями желудочно-кишечной диспепсии (1 случай – темное окрашивание стула, 1 случай – боли в животе), индивидуальной непереносимостью в 1 случае – в виде головной боли и слабости и местной кожной аллергической реакцией также в 1 случае.

Из 52 пациенток, включенных в исследование, 36 женщин (36/52, 69,2%) принимали ранее препараты железа, и у 32 (32/36, 89%) из них отмечались нежелательные явления в анамнезе. Структура нежелательных явлений в этой группе такова: запор – 19,4% (7/36), боли в животе – 77,5% (28/36), изжога – 58,2% (21/36), тошнота – 63,7% (23/36), темное окрашивание стула – 74,8% (27/36). Среди принимавших Вожею 2,8% отмечали окрашивание стула (1/32).

Сравнительный анализ в данной выборке пациенток ($n = 32$) спектра нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне приема железосодержащих препаратов в анамнезе и на фоне приема Вожеи продемонстрировал значительно более высокий профиль безопасности в случае применения последнего в течение 3 мес. (рис.), позволив этим пациенткам завершить трехмесячный курс восполнения железодефицита.

ОБСУЖДЕНИЕ

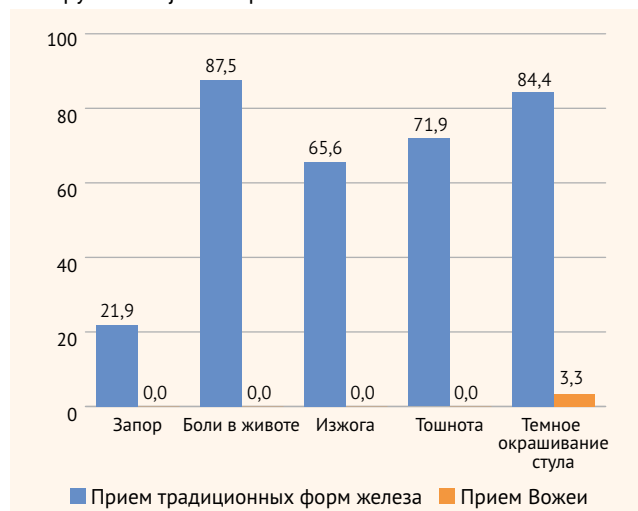
Применение комплекса Вожея у женщин с АМК на фоне гормонального гемостаза продемонстрировало высокую эффективность в профилактике клинических и лабораторных признаков железодефицитной анемии с адекватной коррекцией латентного железодефицита и фолатного статуса. Через 1, 2 и 3 мес. приема комплекса доля женщин с нормальным уровнем ферритина (15–150 нг/мл) составила 95,7, 95,5 и 100% пациенток соответственно.

Проводя анализ анамнестических данных, можно сделать заключение, что достаточно длительный период дисменореи (в среднем 4,5 мес.) мог явиться предиктором развития латентного железодефицита. Оценка жалоб свидетельствовала о наличии клинических симптомов железодефицита на предпороговом для анемии значении гемоглобина. В частности, встречающийся симптом в виде хронической утомляемости свидетельствовал о том, что железо, необходимое для ферментов, участвующих в выработке энергии, в дефиците, что не противоречит исследованиям отечественных авторов [19]. Наблюдавшиеся симптомы железодефицита почти у половины включенных в исследование пациенток практически разрешились уже через 1 мес. приема Вожеи с сохранением результата на протяжении всего периода наблюдения.

Как известно, наиболее информативным дифференциальным маркером железодефицитных состояний является показатель уровня сывороточного ферритина. Восстановление этого показателя до клинически значимого (более 40 нг/мл) через 3 мес. приема комплекса Вожея

● **Рисунок.** Спектр нежелательных явлений у пациенток на фоне приема железосодержащих препаратов в анамнезе и на фоне приема комплекса Вожея

● **Figure.** Adverse events spectrum in patients with the presence of iron-containing drugs in past medical history and during therapy with Vojea complex



у пациенток с АМК наблюдалось в 79% (38/48) случаев, при этом средний уровень ферритина соответствовал 69,7 нг/мл. Полученные данные оказались сопоставимы либо даже превосходили результаты применения других железосодержащих препаратов. Так, в ряде клинических исследований с применением продукта с сукросомальным железом в суточной дозе 30 мг в течение двух месяцев для коррекции выраженного железодефицита у пациенток с АМК на фоне органической патологии – миомы матки в сочетании с аденомиозом либо онкологических процессов отмечался не столь выраженный прирост показателей ферритина, что, по всей видимости, было обусловлено степенью дефицита железа и тяжестью патологии [20, 21]. Поскольку сывороточный ферритин является основным внутриклеточным депо железа, нормализация именно данного параметра характеризует комплекс Вожея как наиболее перспективный для профилактики ЖДА.

Дополнительным преимуществом комплекса явилось отсутствие перенасыщения организма железом по данным проведенных обследований, несмотря на достаточно продолжительный курс приема – 3 мес. Это может объясняться в т. ч. низкой дозировкой микронизированного железа 30 мг, обладающей высокой биодоступностью. Данный аспект имеет важное значение, поскольку передозировка солями железа может привести к токсичности ионного железа с формированием оксидативного стресса по результатам целого ряда метаанализов [22], и говорит о безопасности применения комплекса Вожея в течение более длительного времени.

Помимо прироста феррокинетических показателей, прием Вожеи способствовал поддержанию среднего уровня фолатов в эритроцитах выше 400 нг/мл (что эквивалентно значению более 906 нмоль/л) в течение всего 3-месячного периода наблюдения. Поскольку фолиевая кислота (птероилглутаминовая кислота, или витамин В₉)

при дефиците несет на себе бремя развития макроцитарной анемии, слабости, спутанности сознания, нарушения памяти, периферической невропатии и депрессии, становится огромным преимуществом профилактики данных заболеваний препаратами с наибольшей биодоступностью. Не наблюдалось и передозировки фолатов при приеме изучаемого комплекса, что также имеет огромное значение, поскольку избыточная фолиевая кислота ингибирует дигидрофолатредуктазу, вызывая дестабилизацию ДНК, избыточную пролиферативную активность вплоть до онкопатологии, «фолиевую фортификацию», что доказано в работах отечественных исследователей [23].

Применение комплекса Вожея показало высокий профиль безопасности, включающий минимальное число побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и отличную переносимость продукта в подавляющем большинстве случаев. Полученные результаты с минимальным проявлением диспептических явлений свидетельствуют о реализации механизма всасывания препарата в тонком кишечнике с возможностью преодоления гепсидиново-ферропортинового блока, характерного для ряда препаратов [24, 25]. Сравнение профиля безопасности применения Вожея с возникавшими ранее нежелательными явлениями со стороны ЖКТ на фоне приема других форм железа у этих же пациенток показало преимущество исследуемого продукта практически по всем параметрам (запор, изжога, рвота, тошнота), что

обеспечило высокую приверженность пациенток применению данного комплекса (92% завершило полный 3-месячный курс приема). Случаи индивидуальной непереносимости, потребовавшие отмены приема, наблюдались лишь у 2 пациенток с плохой переносимостью фолиевой кислоты в анамнезе.

Таким образом, для профилактики развития ЖДА чрезвычайно важно выбирать терапевтический вариант, безопасно отвечающий потребностям пациентки. Сочетание в составе комплекса микронизированного микроинкапсулированного железа и активного метаболита фолиевой кислоты нового поколения Quatrefolic® с отличной переносимостью и минимумом побочных эффектов открывает новые возможности для восполнения железодефицита и профилактики подобных состояний у пациенток гинекологического профиля [13].

ВЫВОДЫ

Полученные результаты настоящего исследования подтверждают целесообразность применения комплекса Вожея в течение не менее трех месяцев для восполнения дефицита железа и фолатов в комплексном подходе к терапии АМК у женщин с латентным железодефицитом. 

Поступила / Received 05.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2024

Принята в печать / Accepted 12.03.2024

Список литературы / References

- Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40(3):22. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011>.
- Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):135. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0817-3>.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
- Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Крутова ВА. Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):287–293. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-287-293>.
- Bolotova EV, Dudnikova AV, Krutova VA. Frequency and features of iron-deficient conditions in women of reproductive age. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(4):287–293. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-287-293>.
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Тетруашвили НК, Коденцова ВМ, Галустян АН, Курицына НА и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;(5):156–168. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.156-168>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Tetruashvili NK, Kodentsova VM, Galustyan AN, Kuritsyna NA et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient provision in screening reproductive-aged women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(5):156–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.156-168>.
- Загитов РР, Халикова РА, Киреева ЕА, Князева ОА. Роль гепсидина в метаболизме ионов железа. *European Journal of Natural History*. 2020;(4):44–47. Режим доступа: <https://world-science.ru/ru/article/view?id=34115>.
- Zagitov RR, Halikova RA, Kireeva EA, Knyazeva OA. Role of hepcidin in iron ion metabolism. *European Journal of Natural History*. 2020;(4):44–47. (In Russ.) Available at: <https://world-science.ru/ru/article/view?id=34115>.
- Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981–1989. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223>.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Абсатарова ЮС, Беженарь ВФ, Белокрыницкая ТЕ и др. *Аномальные маточные кровотечения: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/10/1075_kr21N92N93MZ.pdf.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Абсатарова ЮС, Беженарь ВФ, Белокрыницкая ТЕ и др. *Железодефицитная анемия: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/10/1070_kr21D50MZ.pdf.
- Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383>.
- Кононова ИН, Карева ЕН, Доброхотова ЮЕ. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микронизированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. Обзор литературы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(1):18–27. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Aktivnyy_metabolit_4-go_pokoleniya_folievoy_kisloty_Quatrefolic_i_mikronizirovannoe_mikroinkapsulirovannoe_ghelezo_Lipofer_innovacionnyye_podhody_v_vospolnenii_deficita_folievoy_kisloty_i_gheleza_u_ghehnschin_Obzor_literatury/?ysclid=lusl93tw41848672259.
- Kononova IN, Kareva EN, Dobrokhotova YuE. Fourth-generation folic acid active metabolite Quatrefolic® and micronized, microencapsulated iron Lipofer®: innovative approaches for iron and folic acid deficiencies in women (a review). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(1):18–27. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/>

- ginekologiya/Aktivnyy_metabolit_4-go_pokoleniya_folievoy_kisloty_Quatrefolic_i_mikronizirovannoe_mikroinkapsulirovannoe_ghelezo_Lipofer_innovacionnye_podhody_v_vospolnenii_deficita_folievoy_kisloty_i_gheleza_u_ghenschin_Obzor_literatury/?ysclid=lusl93tw41848672259.
14. Suliburska J, Chmurzynska A, Kocylowski R, Skrypnik K, Radziejewska A, Barakiewicz D. Effect of Iron and Folic Acid Supplementation on the Level of Essential and Toxic Elements in Young Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1360. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031360>.
 15. Лукина ЕА, Цветаева НВ, Сысоева ЕП, Пономарев РВ, Двирник ВН, Румянцев АГ и др. *Фолиеводифицитная анемия: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/540_2.
 16. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017;57(5):138–141. <https://doi.org/10.1111/cga.12233>.
 17. Carboni L. Active Folate Versus Folic Acid: The Role of 5-MTHF (Methylfolate) in Human Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2022;21(3):36–41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9380836>.
 18. Кононова ИН, Карева ЕН, Стебеньяева ЕВ, Шмакова НА, Грабан ИВ, Огурцова ТА и др. Оценка эффективности и комплаентности применения Вожея® у женщин на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(2):95–104. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ocenka_effektivnosti_i_komplaentnosti_primeneniya_Vogheya_u_ghenschin_na_etape_pregravidarnoy_podgotovki_i_v_rannie_sroki_beremennosti/?ysclid=lusogxyd8l963127127.
 19. Kononova IN, Kareva EN, Stebenyaeva EV, Shmakova NA, Graban IV, Ogurtsova TA et al. Assessment of the efficacy and compliance with Vojea® in women during the pregravid preparation and the early stages of pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):95–104 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ocenka_effektivnosti_i_komplaentnosti_primeneniya_Vogheya_u_ghenschin_na_etape_pregravidarnoy_podgotovki_i_v_rannie_sroki_beremennosti/?ysclid=lusogxyd8l963127127.
 20. Радзинский ВЕ, Аганезова НВ, Андреева МД, Артымук НВ, Балан ВЕ, Башмакова НВ и др. *Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1. М.: StatusPraesens; 2023. 124 с.* Режим доступа: https://praesens.ru/files/2023/doc/protokol_PP_v3.pdf.
 21. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2):319–332. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2004.08.022>.
 22. Кедрова АГ, Грея ТА, Ванке НС, Красильников СЭ. Анемический синдром у больных с опухолями органов женской репродуктивной системы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019;15(3):31–36. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-31-36>.
 23. Kedrova AG, Greyan TA, Vanke NS, Krasilnikov SE. Anemia in patients with tumors of the female reproductive system. *Opuholi Zenskoj Reprodukivnoj Sistemy*. 2019;15(3):31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-31-36>.
 24. Федорова ТА, Борзыкина ОМ, Бакуридзе ЭМ, Иванец ТЮ, Стрельникова ЕВ, Цахилова СГ. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с гинекологическими заболеваниями с использованием липосомального железа. *Гинекология*. 2017;19(1):68–72. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28629>.
 25. Fedorova TA, Borzykina OM, Bakuridze EM, Ivanets TYu, Strelnikova EV, Tsakhilova SG. Correction of iron deficiency anemia in patients with gynecological diseases using liposomal iron. *Gynecology*. 2017;19(1):68–72. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28629>.
 26. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, Pérez-Edo L. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):291–303. <https://doi.org/10.1185/03007799.2012.761599>.
 27. Конорев МР. Роль фолиевой кислоты при планировании и в период беременности. *Вестник фармации*. 2022;1(1):68–79. Режим доступа: <https://vestnik-pharm.vsmu.by/rezyume/2022-1-68-79>.
 28. Konorev MR. The role of folic acid in planning and in the period of pregnancy. *Vestnik Farmatsii*. 2022;1(1):68–79. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-pharm.vsmu.by/rezyume/2022-1-68-79>.
 29. Стуков НИ, Басиладзе ИГ, Ковальчук МС, Пивник АВ, Князев ОВ, Парфенов АИ. Новые возможности лечения железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;2(143):143–150. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150>.
 30. Stuklov NI, Basiladze IG, Kovalchuk MS, Pivnik AV, Knyazev OV, Parfenov AI. New options in management of Iron-Deficiency syndromes in Inflammatory Bowel Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;2(143):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Кононова, Ю.Э. Доброхотова, Е.Н. Карева, С.В. Орлова

Написание текста – Е.В. Стебеньяева, Н.А. Шмакова, И.В. Грабан, Е.В. Краснощок

Сбор и обработка материала – Е.В. Стебеньяева, Н.А. Шмакова, И.В. Грабан, Е.В. Краснощок, Н.А. Кочина, М.Р. Нариманова

Редактирование – И.Н. Кононова, Е.Н. Карева

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Кононова, Е.Н. Карева

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Kononova, Julia E. Dobrokhotova, Elena N. Kareva, Svetlana V. Orlova

Text development – Ekaterina V. Stebenyaeva, Nadezhda A. Shmakova, Irina V. Graban, Ekaterina V. Krasnoshchok,

Collection and processing of material – Ekaterina V. Stebenyaeva, Nadezhda A. Shmakova, Irina V. Graban, Ekaterina V. Krasnoshchok, Nataliya A. Kochina, Metanat R. Narimanova

Editing – Irina N. Kononova, Elena N. Kareva

Approval of the final version of the article – Irina N. Kononova, Elena N. Kareva

Информация об авторах:

Кононова Ирина Николаевна, д.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель директора, Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования; 117997, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 73; <https://orcid.org/0000-0003-3483-9464>; irkonmed@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая 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

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; elenakareva@mail.ru

Стебеньяева Екатерина Валерьевна, врач акушер-гинеколог, Медицинский центр «СМАРТЛАБ»; 620016, Россия, Екатеринбург, ул. Краснотуркменская, д. 28; <https://orcid.org/0009-0000-0443-5544>; dr_st.ev@mail.ru

Шмакова Надежда Александровна, врач акушер-гинеколог первой категории, «Ангиолайн»; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-4797-3876>; naschmakova@yandex.ru

Грабан Ирина Владимировна, врач акушер-гинеколог высшей категории, Медицинский центр «Эдельвейс»; 620098, Россия, Екатеринбург, проспект Космонавтов, д. 47; a9229@yandex.ru

Краснощок Екатерина Вадимовна, старший лаборант кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ассистент кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; krasnoshchok95@inbox.ru

Кочина Наталия Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7748-0071>; natalyakochina@yandex.ru

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-4689-3591>

Нариманова Метанат Рафиговна, к.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0677-2952>; safarovametanat@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Kononova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Deputy Director, Interregional Center for Continuing Professional Education; 73, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3483-9464>; irkonmed@mail.ru

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

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Pharmacology, Faculty of General Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; elenakareva@mail.ru

Ekaterina V. Stebenyaeva, Obstetrician-Gynecologist, Medical Center "SMARTLAB"; 28, Krasnolesya St., Ekaterinburg, 620016, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-0443-5544>; dr_st.ev@mail.ru

Nadezhda A. Shmakova, Obstetrician-Gynecologist of the First Category, Medical Center "Angioline"; 86, 8 Marta St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4797-3876>; naschmakova@yandex.ru

Irina V. Graban, Obstetrician-Gynecologist of the Highest Category, Medical Center "Edelweiss"; 47, Kosmonavtov Ave., Ekaterinburg, 620098, Russia; a9229@yandex.ru

Ekaterina V. Krasnoshchok, Senior Technician of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Teaching Assistant of the Department of Pharmacology, Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; krasnoshchok95@inbox.ru

Nataliya A. Kochina, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7748-0071>; natalyakochina@yandex.ru

Svetlana V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dietology and Clinical Nutritiology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4689-3591>

Metanat R. Narimanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0677-2952>; safarovametanat@yandex.ru

Инфекции мочевыводящих путей у беременных

Е.И. Дегтярева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3219-2145>, eidegtyareva@gmail.com

Д.Г. Романова², <https://orcid.org/0000-0002-7537-4395>, romanovad2407@gmail.com

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

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

Резюме

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются наиболее распространенной патологией среди беременных женщин и связаны с осложнениями у матери и плода. По данным некоторых авторов, в последние десятилетия XX в. их частота увеличилась в 4 раза. Наиболее частым возбудителем является кишечная палочка – до 80%, на втором месте – клебсиелла – до 8%, на третьем месте – патогенный стафилококк и смешанная микрофлора. Для диагностики ИМП применяются лабораторные, физикальные и методы лучевой диагностики. Информативность лабораторных методов, по мнению большинства авторов, составляет более 90%. Назначение антибактериальной химиотерапии должно основываться на результатах определения чувствительности выявленной в моче микрофлоры. До получения результатов исследования, как правило, назначаются антибактериальные препараты (АБ) широкого спектра действия, наиболее часто применяемые схемы – цефалоспорины 3-го поколения, при необходимости, с коррекцией препаратов после определения чувствительности. Ряд авторов после завершения АБ-терапии рекомендует продолжать лечение уроантисептиками. Обязательным условием перед назначением АБ-терапии является восстановление нарушенного оттока мочи. В данном обзоре представлен анализ данных литературы в базах PubMed (the National Library of Medicine), The Cochrane Library, а также в базах данных научного цитирования (Scopus, Web of Science). Описаны этиологические факторы и особенности патогенеза ИМП у беременных, а также стандарты диагностики. Рассмотрены текущие рекомендации по лечению и профилактике ИМП у беременных и приведены схемы антибактериальной терапии с применением современных лекарственных форм. Подробно описаны преимущества использования диспергируемых форм цефиксима.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия, цистит, пиелонефрит, антибактериальная химиотерапия, цефиксим, диспергируемые таблетки

Для цитирования: Дегтярева ЕИ, Романова ДГ. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. *Медицинский совет.* 2024;18(4):65–72. <https://doi.org/10.21518/ms2024-158>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Urinary tract infections in pregnant women

Elena I. Degtyareva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3219-2145>, eidegtyareva@gmail.com

Dariya G. Romanova², <https://orcid.org/0000-0002-7537-4395>, romanovad2407@gmail.com

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

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

Abstract

Urinary tract infections (UTIs) are the most common pathology among pregnant women and are associated with maternal and foetal complications. According to some authors, the incidence of UTIs increased 4 times in the last decades of the 20th century. *Escherichia coli* is the most predominant pathogen causing up to 80% of UTIs, *Klebsiella* is ranked second causing up to 8% of UTIs, and pathogenic *staphylococcus* and mixed microflora are ranked third. To diagnose UTIs, laboratory, physical and radiological diagnostic methods are applied. According to most authors, informative value yielded by lab tests is more than 90%. The prescription of antibacterial chemotherapy should be based on the results of urine culture and sensitivity testing. Before the test results are obtained, broad-spectrum antibacterial drugs (ABs) are usually prescribed. The most commonly used therapy regimens are third-generation cephalosporins with dose adjustments, as may be necessary, after sensitivity is determined. Some authors recommend to continue treatment with urinary tract antiseptics after AB therapy is completed. The impaired urine output should be restored before AB therapy is prescribed. This review presents an analysis of the literature that was found in the databases PubMed (the National Library of Medicine), The Cochrane Library, as well as in the research citation databases (Scopus, Web of Science). The etiological factors and features of the pathogenesis of UTIs in pregnant women, as well as diagnostic standards, are described. The current guidelines for the treatment and prevention of UTIs in pregnant women are considered and antibacterial therapy regimens with current dosage forms are presented. The benefits of using cefixime dispersible forms are described in detail.

Keywords: asymptomatic bacteriuria, cystitis, pyelonephritis, antibacterial chemotherapy, cefixime, dispersible tablets

For citation: Degtyareva EI, Romanova DG. Urinary tract infections in pregnant women. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(4):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-158>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у беременных являются серьезной проблемой в акушерстве, урологии и перинатологии. Рост числа врожденной патологии, недостаточные меры первичной и вторичной профилактики ИМП у беременных и в связи с этим неблагоприятное исходное состояние здоровья женщин делают проблему еще более важной [1]. ИМП – это одна из наиболее частых причин материнского сепсиса, третья по значимости причина материнской смертности во всем мире [1]. Очевидно, что своевременная диагностика и правильно назначенное лечение являются залогом сохранения здоровья матери и плода. Под ИМП при беременности подразумевают неспецифический инфекционный воспалительный процесс, характеризующийся одновременным или последовательным воспалением мочевого пузыря, мочеточников, почек. Традиционно их разделяют в зависимости от локализации инфекционно-воспалительного процесса: в мочевом пузыре – цистит, почках – пиелонефрит или только в моче – бактериурия, а также от наличия или отсутствия клинических проявлений – симптоматические и бессимптомные ИМП [2].

По состоянию мочевыводящих путей ИМП подразделяются на неосложненную и осложненную формы. Неосложненные ИМП развиваются при отсутствии обструктивных уropатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях (мочекаменная болезнь, поликистоз почек, аномалии развития и расположения почек, стриктуры мочеточника и т.д.), а также у пациенток без серьезных сопутствующих заболеваний. Осложненные ИМП предполагают инфицирование мочевого тракта, который анатомически или функционально изменен, наличие сопутствующей патологии (сахарный диабет, почечная недостаточность, иммуносупрессия) [3].

Важность выделения осложненных и неосложненных ИМП определяется существенными различиями их этиологии. Неосложненные инфекции более чем в 95% случаев вызываются одним микроорганизмом, преимущественно из семейства *Enterobacteriaceae*, чаще всего *E. coli* (80–90%), изначальнее реже другими возбудителями – *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* [1].

Наиболее часто встречаемой клинической формой среди патологических процессов в почках, наблюдаемых у беременных и родильниц, является пиелонефрит [4–7].

У беременных с ИМП повышается риск развития различных осложнений, плохо поддающихся медикаментозной коррекции, например преэклампсии (до 80% случаев) и анемии (35–42% случаев). У 15–20% таких беременных наблюдаются преждевременные роды,

у 12–15% – отмечается гипотрофия плода, у 25–30% – хроническая внутриутробная гипоксия плода.

Преобладание в посевах мочи во время беременности кишечной палочки может быть обусловлено предрасполагающими факторами, характерными для беременности, – атонией кишечника и запорами. В послеродовом периоде наиболее частый возбудитель пиелонефрита – энтерококк, проникающий из инфицированных родовых путей, доказательством чего в ряде случаев служит идентичность флоры мочевых путей и матки [1].

У пациенток с ИМП осложняется и течение родов. Преждевременное излитие околоплодных вод регистрируется в 10% случаев, нарушение сократительной деятельности матки – в 15%, маточные кровотечения – в 8%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – в 5%. В послеродовом периоде отмечаются следующие осложнения: субинволюция матки (13%), эндометрит (8%), послеродовый пиелонефрит (25–30%), часто протекающий остро [4–7].

У беременных с бактериурией отмечена повышенная частота самопроизвольных абортов и мертворождений, но лечение заболевания существенно снижает риск данных осложнений, а также частоту развития пиелонефрита при беременности, рождение детей с низким весом, задержку развития плода [8].

ЭТИОЛОГИЯ

Одной из главных причин ИМП у беременных считается нарушение оттока мочи, вызванное сдавливанием мочеточников развивающимся плодом, прогестерон-индуцированное изменение уродинамики и восходящее инфицирование микроорганизмами наружных половых органов. Наиболее частым возбудителем ИМП у беременных является *E. coli*, значительно реже встречаются другие грамотрицательные бактерии (протеи, энтеробактер). Доля грамположительных бактерий (стафилококк, энтерококк) не превышает 3% [3]. Вместе с тем изучается роль бета-гемолитических стрептококков в возникновении ИМП, которые выявляются во влагалищной микрофлоре в 20–36% случаев, а в моче – в 5–10% [9–11].

Максимальная обсемененность влагалища наблюдается на 35–37-й нед. беременности, поэтому бактериологические исследования на этом сроке обязательны. В большинстве случаев колонизация протекает бессимптомно, однако приводит к 25-кратному увеличению риска инфицирования в родах с развитием неонатальных осложнений: сепсис (до 80%), менингит, пневмония, неврологические осложнения в первую неделю жизни ребенка [9, 12, 13].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время, по сравнению с последними десятилетиями XX в., отмечается тенденция к росту частоты ИМП. В целом как минимум один эпизод неосложненных ИМП в течение жизни переносят 50–70% женщин [1]. Значимых отличий по частоте выявления ИМП в разных регионах России не выявлено, однако в южных областях страны заболеваемость несколько выше [13, 14].

Одним из проявлений ИМП является выявление бессимптомной бактериурии (ББ) и скрытой лейкоцитурии у беременных. Давно замечена корреляция ББ с частотой развития пиелонефритов у беременных [15].

ББ – стойкая бактериальная колонизация мочевого тракта у пациенток без клинических проявлений, количественно соответствующая 10^5 и более микробных тел в 1 мл мочи при отсутствии симптомов мочевого инфекции.

Традиционные диагностические критерии бактериурии включают культуру 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) одного уропатогена в двух последовательных образцах мочи. Известно, что более низкие уровни бактериальной обсемененности (10^2 – 10^3 КОЕ/мл) могут служить маркером активации инфекции и в конечном итоге привести к развитию пиелонефрита у беременных женщин [8].

ББ встречается примерно у 6% беременных (от 2 до 13% в зависимости от социально-экономических условий). У здоровых небеременных женщин ББ спонтанно регрессируют в 73–85% случаев, риск развития острых ИМП на фоне ББ составляет всего 3–4% [8, 16], однако при сходной частоте ББ у беременных и небеременных (от 2 до 10%) риск развития острых ИМП при беременности существенно повышается. Так, у женщин с нелеченной до беременности ББ в 20–50% случаев развивается острый цистит, в 30–40% случаев – острый пиелонефрит [16–18].

У большинства беременных ББ отражает колонизацию периуретральной области, имевшуюся еще до беременности. ББ у беременных даже без развития клинически выраженной ИМП может приводить к преждевременным родам, анемии, низкой массе тела новорожденного и внутриутробной гибели плода [9, 18]. Напротив, лечение ББ на ранних сроках беременности достоверно снижает частоту развития острого пиелонефрита на более поздних сроках (II–III триместр) до 70–80%, улучшает состояние плода [19]. По данным J. Scharr, у беременных с нелеченой ББ частота острого пиелонефрита составила 30% в сравнении с 1,8% у женщин с пролеченной ББ [20].

Частота встречаемости осложненного пиелонефрита достигает 35%, острый цистит наблюдается у 1–2% беременных, составляя от 20 до 40% случаев в структуре инфекций нижних отделов мочевыводящих путей [1, 8].

ПАТОГЕНЕЗ

Установлено, что большинство уропатогенных микроорганизмов, таких как *E. coli*, обитает в кишечнике, перианальной области, а у женщин еще и в преддверии

влагалища и периуретральной области. Развитие ИМП определяется взаимоотношением уропатогенной флоры и макроорганизма [21]. Наиболее часто инфекция распространяется восходящим путем. Даже в момент опорожнения мочевого пузыря в уретре женщины возникает турбулентный ток, способствующий забросу микроорганизмов в мочевой пузырь. Значительная частота инфицирования мочевых путей у женщин в период гестации обусловлена рядом факторов [1, 22]:

1) Особенности анатомического строения и топографии мочевых путей у женщин: короткая уретра, близкое расположение уретры к влагалищу и прямой кишке, которые в высокой степени колонизированы микроорганизмами;

2) Нарушение уродинамики мочевых путей вследствие:

- понижения тонуса (гипотонии) и моторики (дискинезия, гипокинезия) лоханок и мочеточников, что приводит к возникновению лоханочно-почечного рефлюкса;

- увеличения объема мочевого пузыря из-за нейрогормональных влияний, снижения его тонуса, что обуславливает задержку мочи и пузырно-мочеточниковый рефлюкс;

- повышенной концентрации эстрогенов и прогестерона и снижения устойчивости уроэпителия к инвазии бактерий;

- у 90% женщин с 6 нед. развивается растяжение мочеточника, которое может сохраняться до родов (гидронефроз беременных);

- механического сдавления мочеточников во второй половине беременности увеличенной и ротированной вправо маткой, а также расширенными яичниковыми венами (в основном справа);

- снижения тонуса сфинктера уретры в конце беременности (способствует восходящему распространению инфекции);

- гемодинамических нарушений в почке, чашечно-лоханочной системе и мочеточниках (гипоксия), изменений иммунологической реактивности, значительного повышения концентрации глюкокортикоидов [23].

Помимо вышеперечисленных, этиологическими факторами являются: активизация патогенной или условно-патогенной микрофлоры на фоне снижения иммунитета; гормональные изменения, связанные с лактацией; ранее перенесенный бактериальный вагиноз.

Восходящий путь инфицирования (преобладающий) начинается с колонизации влагалища или мочеиспускательного канала уропатогенами фекальной флоры с последующим попаданием в мочевой пузырь. Релаксация гладкой мускулатуры и последующая дилатация мочеточников и чашечно-лоханочного комплекса способствуют увеличению стаза мочи и проникновению бактерий из мочевого пузыря в почки, что приводит к развитию пиелонефрита. По мере увеличения срока беременности возрастает давление беременной матки, приводящей к элонгации и латеропозиции мочеточников. Негативный эффект усиливается в условиях иммуносупрессии беременности [24].

Гематогенный путь инфицирования возникает при бактериемии и непосредственном попадании бактерий с током крови в почки. В частности, стафилококки попадают в почку, как правило, гематогенным путем, являются

возбудителем гнойно-воспалительных форм пиелонефрита (карбункул, абсцесс почки) даже в отсутствии нарушения уродинамики, чаще всего у больных сахарным диабетом при наличии очага гнойной инфекции в организме (инфицированная рана, фурункул, кариозный зуб) [25, 26]. Возможно, некоторые случаи пиелонефрита связаны с попаданием бактерий из лимфатической системы [27].

Тесная анатомо-физиологическая связь мочеполового тракта, частое выделение идентичной микрофлоры из мочи и половых органов (до 60%) косвенно подтверждают этиопатогенетическую связь пиелонефрита, цистита и вульвовагинитов. Выявлена роль уретровагинального рефлюкса в развитии сочетанной мочеполовой патологии. Установлено, что воспаление мочевого пузыря и половых трактов изолированно протекает редко, чаще в инфекционный процесс вовлекаются обе системы [28, 29].

Опираясь на эти данные, можно сделать вывод, что при выявлении инфицирования одной из этих систем необходимо проводить перекрестный скрининг состояния мочевого пузыря и половых органов [8].

Бессимптомная бактериурия

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов, Американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Европейской ассоциации урологов (EAU), диагноз «Бессимптомная бактериурия (ББ)» в отсутствие клинических симптомов ИМП может быть установлен при выделении бактерий в количестве $> 10^5$ КОЕ/мл в 2 последовательных пробах мочи, взятых с интервалом 3–7 дней (минимум 24 ч), при обнаружении одного и того же вида бактерий [30].

Выделяют следующие предрасполагающие к ББ факторы: низкий социально-экономический статус, возраст, трое и более родов в анамнезе, перенесенные ИМП в детском и юношеском возрасте [8].

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время золотым стандартом диагностики ИМП является бактериологическое исследование (посев мочи на стерильность) с целью идентификации возбудителя, оценки его количества по числу КОЕ в единице объема и определения чувствительности к антибиотикам.

Среди лабораторных методов диагностики наиболее информативны исследования клинического и биохимического анализов крови с определением ее белкового и электролитного составов, содержания креатинина и мочевины в плазме крови, а также исследование мочи: наличие и соотношение форменных элементов мочи, бактериоскопический и бактериологический анализы с определением степени микробной колонизации и чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам; определение селективной и суточной потерь белка; изучение функционального состояния почек (пробы Зимницкого, Реберга) [1].

Цистит беременных

По данным современных авторов, в России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев цистита. В течение жизни острый цистит переносят 20–25% женщин, у каждой

третьей из них в течение года возникает рецидив заболевания, а у 10% оно переходит в хроническую рецидивирующую форму [31]. Распространенность эпизодов острого цистита в период беременности составляет около 3% и сопровождается повышенным уровнем материнской и перинатальной патологии [31]. Острый цистит может быть диагностирован на основании клинических данных. Симптомы острого цистита включают рези при мочеиспускании, частое мочеиспускание, императивные позывы и боли над лобком. При лабораторной диагностике определяется пиурия (≥ 10 лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи) и бактериурия ($\geq 10^2$ КОЕ/мл для колиформных микроорганизмов и $\geq 10^5$ КОЕ/мл для других уропатогенов) [32].

Как следует из Международной классификации болезней 10-го пересмотра, к инфекциям мочевого пузыря относятся следующие.

- N30 Цистит.
- N30.1 Интерстициальный цистит (хронический).
- N30.2 Другой хронический цистит.
- N30.3 Тригонит.
- N30.8 Другие циститы.
- N30.9 Цистит неуточненный¹.

Пиелонефрит беременных

Острый пиелонефрит характеризуется внезапным началом, высокой температурой тела, ознобами, выраженной интоксикацией с наличием характерных локальных симптомов: боли в поясничной области, соответствующие стороне поражения, иррадиирующие в верхнюю часть живота, паховую область, половые губы, бедро. Также для острого пиелонефрита характерна пиурия (≥ 10 лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи), бактериурия $\geq 10^4$ КОЕ/мл, протеинурия менее 1 г/л (если более 1 г/л, надо исключать присоединившийся гестоз), микрогематурия, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом нейтрофилов, анемия, гипопропротеинемия, диспротеинемия, возможно незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови [1].

Для выявления нарушенного оттока мочи и деструктивного процесса в паренхиме почек показано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) почек и мочеточников, в том числе с применением доплерографии, регистрацией изменений скорости линейного кровотока, кровотока по сегментарным сосудам и индекса резистентности паренхимы. В случае невозможности уточнения диагноза по данным УЗИ, при подозрении на деструктивный процесс рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии почек. С целью оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) применяют пробу Реберга [1].

Альтернативные маркеры клубочковой фильтрации до настоящего времени широко не изучены. В качестве эндогенного маркера для определения СКФ предложен цистатин С — основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной

¹ Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Режим доступа: <https://mkb-10.com/index.php?pid=13190>.

массой около 13 260 Да. Это важный экстрацеллюлярный ингибитор цистеиновых протеиназ, принадлежащий к 2-му типу суперсемейства цистатинов. Структура гена цистатина С и его промотора определяет высокую стабильность биосинтеза этого ингибитора цистеиновых протеиназ. Постоянство продукции предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза. В силу этих обстоятельств продукция цистатина С считается мало зависящей от воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма. Многочисленные исследования показали, что цистатин С с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, и поступает в кровь, а также полностью фильтруется в клубочках и метаболизируется в проксимальных канальцах и ими не секретруется. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови [33].

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозная терапия

При мочевой инфекции и восстановленном пассаже мочи беременным с ИМП может быть рекомендован прием достаточного количества жидкости под контролем диуреза, а также режим частого мочеиспускания (опорожнение мочевого пузыря каждые 3 ч) для снижения частоты рецидивов [32].

В клинических рекомендациях предложены меры по оказанию высококвалифицированной помощи на междисциплинарном уровне. Отдельные главы посвящены этиологии, патогенезу, эпидемиологии, клинической картине, диагностике, профилактике и лечению ББ, цистита, пиелонефрита, мочекаменной болезни, а также особенностям ведения беременных с аномалиями развития мочевыводящих путей, единственной почкой, экстрофией мочевого пузыря (ЭМП), острой почечной недостаточностью и хронической болезнью почек, а также уросепсисом в акушерской практике.

Медикаментозная терапия

В последние годы эмпирические или таргетные противомикробные препараты вместе с длительным профилактическим назначением низких доз антибиотиков стали краеугольным камнем в лечении и профилактике данной патологии [1].

Немаловажное значение имеет длительность сохранения концентрации антибиотика в моче, превышающей минимальную подавляющую концентрацию для уропатогенов. Именно поэтому антибиотики, которые быстро выводятся, могут оказывать меньшее терапевтическое действие, чем те, которые сохраняют высокие концентрации в моче длительно. Например, короткий период полувыведения некоторых β -лактамов антибиотиков является одной из причин их низкой эффективности при терапии короткими курсами. Антибактериальные препараты с длительным периодом выведения целесообразно назначать 1–2 раза в сутки, тем самым повышая комплаентность к лечению у пациентов.

Кроме того, при назначении АБТ для лечения ИМП у беременных необходимо учитывать локальные данные об антибиотикорезистентности основных уропатогенов [34].

Для лечения неосложненных ИМП у беременных применяют пероральные антибактериальные препараты, которые, согласно классификации Американской администрации по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA – Food and Drug Administration), относятся к категории риска В [35].

Категории риска применения различных антимикробных препаратов у беременных (одобрено FDA USA) [36]:

- Пенициллины – В;
- Цефалоспорины – В;
- Фосфомицин – В;
- Нитрофурантоин – В;
- Макролиды – азитромицин – В;
- Кларитромицин – С (запрещено);
- Мидекамицин, Рокситромицин – С (запрещено);
- Фторхинолоны – С;
- Триметоприм – С, первый триместр – D;
- Сульфаметоксазол – С, последний триместр – D.

Рекомендуемые схемы лечения:

- Цефалоспорины III поколения: Цефиксим ЭКСПРЕСС – 400 мг 1 р/сут в течение 7 дней
- Фосфомицина трометамол 3 г однократно
- Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 р/сут или 1000 мг 2 р/сут.

Альтернативная схема лечения:

- Нитрофурантоин 100 мг 4 р/сут.

Продолжительность курса АБТ зависит от формы ИМП. При ББ и цистите антибиотики необходимо принимать в течение 7 дней. Пролонгация курса терапии не приводит к существенному повышению эффективности лечения, но может увеличить риск нежелательных реакций [37, 38]. При пиелонефрите у беременных АБТ назначается более длительно – 7–14 дней в зависимости от степени тяжести течения заболевания [39].

Выявление состояний, связанных с нарушением оттока мочи, является показанием к проведению наружного дренирования чашечно-лоханочной системы почек мочеоточниковыми катетерами или внутреннего дренирования катетерами-стентами, в некоторых случаях применяется чрескожная пункционная нефростомия [40].

С целью своевременной диагностики рецидива ИМП рекомендуется проводить микробиологическое (культуральное) исследование средней порции мочи на бактериальные патогены у беременных через 1–2 нед. после проведенного лечения [25, 41].

ПРОФИЛАКТИКА

В качестве профилактики ИМП рекомендовано направлять беременную пациентку при 1-м визите на микробиологическое (культуральное) исследование средней порции мочи на бактериальные патогены однократно для выявления бессимптомной бактериурии [42, 43].

Повторное обследование у женщин с низким риском ИМП, у которых не было бактериурии в первом тесте,

обычно не проводится. Целесообразно обследовать женщин с высоким риском инфицирования (например, наличие ИМП в анамнезе или наличие аномалий мочевого пузыря, сахарного диабета и т. д.) [24].

Ряд авторов рекомендует продолжение лечения уроантисептиками после завершения АБТ для профилактики рецидивов [44].

Цефиксим ЭКСПРЕСС таблетки диспергируемые 400 мг 7 шт. Продукт ЗАО «ЛЕККО» (группа компаний «Фармстандарт»), Россия, содержит действующее вещество цефиксима тригидрат – 447,7 мг в пересчете на цефиксим – 400 мг. Цефиксим – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы цефалоспоринов III поколения для приема внутрь, оказывает бактерицидное действие. Механизм действия связан с угнетением синтеза клеточной стенки бактерий. Цефиксим устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых многими грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефиксим рассматривается как препарат выбора для лечения неосложненных ИМП (включая беременных женщин и детей) в амбулаторной практике [2, 44, 45]. Препарат отличается хорошей переносимостью и удобством применения, особенно в поликлинических условиях.

Особенностью препарата Цефиксим ЭКСПРЕСС являются улучшенные фармакокинетические параметры благодаря диспергируемой форме. При приеме таблетированных антибиотиков около 30% взрослого населения могут испытывать трудности с проглатыванием таблеток, особенно если они покрыты оболочкой и больших размеров. Таблетку Цефиксим ЭКСПРЕСС можно проглотить, запивая водой (более привычный способ для взрослых пациентов, у которых нет сложностей с проглатыванием), либо растворить в воде и выпить (подходит для детей и взрослых пациентов с проблемами при проглатывании). Применение диспергируемых форм цефиксима способствует поддержанию стабильной бактерицидной концентрации препарата в моче, уменьшению частоты нежелательных реакций и повышению приверженности лечению, в т. ч. за счет удобства применения [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы отмечается рост частоты ИМП у беременных. Наличие ИМП сопровождается повышенным риском развития различных осложнений как для матери (преэклампсия, анемия, послеродовой эндометрит и др.), так и для плода (преждевременные роды, сепсис, менингит, внутриутробная гибель плода и др.). Одной из главных причин ИМП у беременных считается нарушение оттока мочи, вызванное сдавливанием мочеточников развивающимся плодом, прогестерон-индуцированное изменение уродинамики и восходящее инфицирование микроорганизмами наружных половых органов.

Среди возбудителей ИМП у беременных преобладает *E. coli* (75–95%). Согласно европейским и российским клиническим рекомендациям, золотым стандартом диагностики ИМП является бактериологическое исследование (посев мочи на стерильность) с целью идентификации возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам. До получения результатов исследования терапия должна проводиться антибактериальными препаратами широкого спектра действия с учетом локальных данных об антибиотикорезистентности.

Учитывая данные об эффективности и безопасности применения антибиотика у беременных с ИМП, а также риски развития последующего рецидива, для амбулаторного лечения предпочтение может отдаваться пероральным цефалоспорином 3-го поколения, а именно препарату цефиксим, обладающему высокой активностью в отношении основных уропатогенов. Диспергируемая форма цефиксима, в частности препарат российского производства Цефиксим ЭКСПРЕСС, обладает рядом преимуществ за счет фармакокинетики, благоприятного профиля безопасности и высокой комплаентности терапии.

В качестве профилактики рецидивов после завершения АБТ может быть рекомендовано продолжение курса фитотерапии уросептиками.



Поступила / Received 12.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2024

Принята в печать / Accepted 27.02.2024

Список литературы / References

1. Кан НЕ, Тютюнник ВЛ, Михайлова ОИ. *Заболевания почек и мочевыводящих путей в акушерстве*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 312 с. <https://doi.org/10.33029/9704-8009-0-DKU-2023-1-312>.
2. Гордовская НБ, Коротчаева ЮВ. Инфекция мочевыводящих путей у беременных – фокус на бессимптомную бактериурию. *Нефрология*. 2018;22(2):81–87. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-81-87>. Gordovskaya NB, Korotchaeva YV. Urinary tract infection in pregnant women – focus on asymptomatic bacteriuria. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(2):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-81-87>.
3. Яковлев СВ, Суворова МП. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. *Урология*. 2021;(4):97–105. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.4.97-105>. Yakovlev SV, Suvorova MP. Rationale for the choice of an antibiotic for urinary tract infections with an emphasis on the environmental safety of therapy. *Urologiya*. 2021;(4):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.4.97-105>.
4. Кравченко НФ, Касян ГР, Кирсанова ТВ, Гладкова КА, Шабанова НЕ, Адамян ЛВ и др. *Инфекция мочевых путей при беременности: клинические рекомендации*. М.; 2022. 54 с. Режим доступа: <http://niiomm.ru/attachments/article/265/2022%20%D0%9A%D0%A0%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%A4%20%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%BC%D0%BE%D1%87%D0%B5%D0%B2%D1%8B%D1%85%20%D0%BF%D1%83%D1%82%D0%B5%D0%B9%20%D0%BF%D1%80%D0%B8%20%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%20.pdf?ysclid=luqqd11kuw243373975>.
5. Wing DA, Park AS, Debuque L, Millar LK. Limited clinical utility of blood and urine cultures in the treatment of acute pyelonephritis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1437–1440. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.106135>.
6. Поселюгина ОБ, Аседова АЮ, Алиева ЭА. Особенности лечения инфекции мочевыводящих путей у беременных женщин. *Polish Journal of Science*. 2019;(22):43–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/nuidgg>. Poselyugina OB, Asedova AY, Alieva EA. Features of the treatment of urinary tract infections in pregnant women. *Polish Journal of Science*. 2019;(22):43–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/nuidgg>.
7. Худовекова АХ, Мозговая ЕВ. Оптимизация способов диагностики и лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных. *Журнал*

- акушерства и женских болезней. 2019;68(5):115–122. <https://doi.org/10.17816/IOWD685115-122>.
- Khudovkova AM, Mozgovaya EV. Optimization of methods for the diagnosis and treatment of urinary tract infections in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5):115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/IOWD685115-122>.
8. Балущкина АА, Кан НЕ, Тютюнник ВЛ. Современный взгляд на терапию инфекций мочевыводящих путей у беременных. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(8(1)):37–40. https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_terapiyu_infekciy_mochevyvydyaschiy_putey_u_beremennyh.
 - Balushkina AA, Kan NE, Tutunnik VL. Modern view on the treatment of urinary tract infections in pregnant women. *RMJ. Medical Review*. 2018;(8(1)):37–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennyy_vzglyad_na_terapiyu_infekciy_mochevyvydyaschiy_putey_u_beremennyh.
 9. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547–560. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.05.004>.
 10. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1–36. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5910a1.htm>.
 11. Никонов АП, Науменко НС, Асатурова ОР, Белова АВ, Александров ЛС. Предупреждение неонатальной инфекции, обусловленной стрептококками группы В. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(6):12–16. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-6-12-16>.
 - Nikonov AP, Naumenko NS, Astsaturova OR, Belova AV, Aleksandrov LS. Prevention of neonatal infection caused by group B streptococci. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(6):12–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-6-12-16>.
 12. Боронина ЛГ. Бета-гемолитические стрептококки: персистенция у взрослых – причина стрептококковой инфекции у новорожденных. *Вестник Уральского государственного медицинского университета*. 2019;(3–4):126–130. Режим доступа: <https://elib.usma.ru/handle/usma/1992>.
 - Boronina LG. Beta-hemolytic streptococci: persistence in adults - the cause of streptococcal infection in children. *Vestnik Uralskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2019;(3–4):126–130. (In Russ.) Available at: <https://elib.usma.ru/handle/usma/1992>.
 13. Михалчан Л, Мотрук А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. *Medicus*. 2022;(1):14–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tjnzn>.
 - Mikhanchan L, Motruk A. Urinary tract infections in pregnant women. *Medicus*. 2022;(1):14–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tjnzn>.
 14. Каприн АД, Александрова ЛМ, Старинский ВВ. Медико-социальные аспекты формирования в России концепции здорового образа жизни. *РМЖ*. 2017;(14):995–999. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Mediko-socialnyye_aspekty_formirovaniya_v_Rossii_koncepcii_zdorovogo_obraza_gizni/7ysclid=luqu7kzx5x72492580.
 - Kaprin AD, Alexandrova LM, Starinsky VV. Medical and social aspects of formation of the healthy lifestyle concepts in Russia. *RMJ*. 2017;(14):995–999. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Mediko-socialnyye_aspekty_formirovaniya_v_Rossii_koncepcii_zdorovogo_obraza_gizni/7ysclid=luqu7kzx5x72492580.
 15. Яненко ЭК, Меринов ДС, Константинова ОВ, Епишев ВА, Калинин ДН. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;(3):19–24. Режим доступа: <https://ecuro.ru/sites/default/files/19-25.pdf>.
 - Yanenko EK, Merinov DS, Konstantinova OV, Epishev VA, Kalinichenko DN. Modern trends in epidemiology, diagnostic and treatment of urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology*. 2016;(3):19–24. (In Russ.) Available at: <https://ecuro.ru/sites/default/files/19-25.pdf>.
 16. Enkono T, Klycheva OI. Morbidity status of pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Modern Scientific Researches and Innovations*. 2021;(6). Available at: <https://web.snauka.ru/issues/2021/06/95776>.
 17. Коган МИ. Пиелонефрит во время беременности (мнение главного редактора о проблеме). *Вестник урологии*. 2020;8(2):5–9. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-5-9>.
 - Kogan MI. Pyelonephritis during pregnancy (opinion of the editor-in-chief about the problem). *Vestnik Urologii*. 2020;8(2):5–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-5-9>.
 18. Тютюнник ВЛ, Михайлова ОИ, Кан НЕ, Мирзабекова ДД. Бессимптомная бактериурия при беременности: современный подход к терапии. *Акушерство и гинекология*. 2022;(11):165–170. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.11.165-170>.
 - Tutyunnik VL, Mikhailova OI, Kan NE, Mirzabekova DD. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a modern approach to therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(11):165–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.11.165-170>.
 19. Морозова АВ, Алтухова ОБ, Кухлий ВЮ, Хлудеева НД. Особенности течения родов у беременных с инфекцией мочевыводящих путей. *Молодежный инновационный вестник*. 2023;12(52):33–35. Режим доступа: <https://new.vestnik-surgery.com/index.php/2415-7805/article/view/8694/7645>.
 - Morozova AV, Altukhova OB, Kukhliy VYu, Khludeeva ND. Features of the course of childbirth in pregnant women with urinary tract infection. *Molodezhnyy Innovatsionny Vestnik*. 2023;12(52):33–35. (In Russ.) Available at: <https://new.vestnik-surgery.com/index.php/2415-7805/article/view/8694/7645>.
 20. Schnarr J, Smail F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(2):50–57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02009.x>.
 21. Снякова ЛА, Косова ИВ. Профилактика рецидивов инфекций мочевыводящих путей. *Урология*. 2009;(2):22–25. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1728-2985/article/view/277348>.
 - Sinyakova LA, Kosova IV. Prophylaxis of recurrences of urinary tract infection. *Urologiya*. 2009;(2):22–25. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1728-2985/article/view/277348>.
 22. Habak PJ, Griggs RPlr. Urinary Tract Infection in Pregnancy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047>.
 23. Набока ЮЛ, Рымашевский АН, Коган ОМ, Гудима ИА, Воробьева НВ, Алькина АК. Бессимптомная бактериурия и пиелонефрит при беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):22–31. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-3-22-31>.
 - Naboka YL, Rymashevsky AN, Kogan OM, Gudima IA, Vorobyeva NV, Alkina AK. Asymptomatic bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):22–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-3-22-31>.
 24. Кононова ИН, Кузина ТВ, Опарина ОС. Оптимизация терапии беременных с бессимптомной бактериурией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(5):97–102. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005197>.
 - Kononova IN, Kuzina TV, Oparina OS. Optimization of therapy for pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(5):97–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005197>.
 25. Grette K, Cassity S, Holliday N, Rimawi BH. Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(6):739–748. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1647524>.
 26. Moore A, Doull M, Grad R, Groulx S, Pottier K, Tonelli M et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ*. 2018;190(27):E823–E830. <https://doi.org/10.1503/cmaj.171325>.
 27. Тарева ИЕ (ред.). *Нефрология*. В 2 т. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина; 2000. 688 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/tareeva-ie-red-nefrologiya-prakticheskoe-rukovodstvo_6b2e32a375a.html.
 28. Никифоровский НК, Степанкова ЕА, Сухорукова АО. Инфекции мочевыводящих путей у беременных (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(5):18–23. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200502>.
 - Nikiforovsky NK, Stepankova EA, Suhorukova AO. Urinary tract infections in pregnancy (review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(5):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200502>.
 29. Лоран ОБ, Пушкар ДЮ, Аль-Шукри СХ, Зайцев АВ, Хаитов МР. Совет экспертов «Иммунитет мочевых путей в контексте хронических инфекций». Как повысить эффективность лечения? *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(3):134–136. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Sovet_ekspertov_Immunitet_mochevykh_putey_v_kontekste_hronicheskikh_infekciy_Kak_povysit_effektivnost_licheniya/7ysclid=luqxjs1251180941524.
 - Loran OB, Pushkar DYU, Al-Shukri SKh, Zaytsev AV, Khaïtov MR. Expert Council "Urinary tract immunity in the scope of chronic infections". How to improve the treatment efficacy? *RMJ. Medical Review*. 2021;5(3):134–136. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Sovet_ekspertov_Immunitet_mochevykh_putey_v_kontekste_hronicheskikh_infekciy_Kak_povysit_effektivnost_licheniya/7ysclid=luqxjs1251180941524.
 30. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):e83–e110. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1121>.
 31. Кан НЕ, Тютюнник ВЛ, Михайлова ОИ. Цистит и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 80 с. <https://doi.org/10.33029/9704-7709-0-CIB-2023-1-80>.
 32. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):439–450. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.01.004>.
 33. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. Цистит с в современной медицине. *Нефрология*. 2012;16(1):22–39. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39>.
 - Kayukov IG, Smirnov AV, Emanuel VL. Cystitis in current medicine. *Nephrology*. 2012;16(1):22–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39>.
 34. Betschart C, Albrich WC, Brandner S, Faltin D, Kuhn A, Surbek D, Geissbuehler V. Guideline of the Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (SSGO) on acute and recurrent urinary tract infections in women, including pregnancy. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20236. <https://doi.org/10.4414/smww.2020.20236>.

35. Ших ЕВ, Лазарева НБ, Реброва ЕВ, Рязанова АЮ. Современная фармако-терапия хронических рецидивирующих циститов: проблемы и возможности. *Акушерство и гинекология*. 2019;(7):124–130. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.124-130>.
- Shikh EV, Lazareva NB, Rebrova EV, Ryzanova AYU. Modern pharmacotherapy for chronic recurrent cystitis: problems and opportunities. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019; (7):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.7.124-130>.
36. Архипов ЕВ, Сигитова ОН. Инфекции мочевых путей у беременных: современные рекомендации по диагностике и лечению. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(6):109–114. Режим доступа: http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2016/Issue_6/VSKM_2016_N_6_p109-114.pdf.
- Arkhipov EV, Sigitova ON. Urinary tract infections in pregnancy: current recommendations for diagnosis and treatment. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016;9(6):109–114. (In Russ.) Available at: http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2016/Issue_6/VSKM_2016_N_6_p109-114.pdf.
37. Овод АИ, Хорляков КВ, Комиссинская ИГ, Муковнина МД. Фармакотерапия беременных женщин с заболеваниями мочеполовой системы: клинико-экономический анализ. *Фармация*. 2018;67(6):39–45. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-06-08>.
- Ovod AI, Khorlyakov KV, Komissinskaya IG, Mukovnina MD. Pharmacotherapy for pregnant women with genitourinary system diseases: clinical and economic analysis. *Farmatsiya (Pharmacy)*. 2018;67(6):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-06-08>.
38. Никольская ИГ, Новикова СВ, Прокопенко ЕИ, Бычкова НВ, Неведов ПП, Марьянова ТА. Опыт ведения беременных с хронической болезнью почек разных стадий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(6–2):189–197. <https://doi.org/10.17116/rosakush202323062189>.
- Nikol'skaya IG, Novikova SV, Prokopenko EI, Bychkova NV, Nefedov PP, Mar'yanova TA. Experience in managing pregnant women with chronic kidney disease of different stages. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(6–2):189–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush202323062189>.
39. Коган МИ, Набока ЮЛ, Гудима ИА, Рымашевский АН, Воробьева НВ, Рымашевский МА. Микробиота свежесобранной средней порции мочи у женщин в I триместре беременности (пилотное исследование). *Проблемы репродукции*. 2023;29(5):73–78. <https://doi.org/10.17116/repro20232905173>.
- Kogan MI, Naboka YL, Gudima IA, Rymashevskiy AN, Vorobjova NV, Rymashevskiy MA. Microbiota of freshly excreted midstream urine of women in the first trimester of pregnancy (pilot study). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(5):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20232905173>.
40. Капительный ВА. Инфекции мочевыводящих путей во время беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2015;2(4):10–19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-mochevyvodyaschih-putey-vo-vremya-beremennosti>.
- Kapitilnyy VA. Urinary tract infection in pregnancy. *VF. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2015;2(4):10–19. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-mochevyvodyaschih-putey-vo-vremya-beremennosti>.
41. Алексеенко ИВ, Иванова ЛА. Этиологическая структура и распространенность инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):7–15. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-7-15>.
- Alekseenko IV, Ivanova LA. Etiological structure and prevalence of urinary tract infections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(2):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-7-15>.
42. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):336. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1128-0>.
43. Медведь ВИ, Быкова ЛМ, Данылкив ОЕ, Шкабаровская ЕН. Патогенетическое обоснование и эффективность усовершенствованной терапии пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2023;2(2):35–38. Режим доступа: <https://www.canephron.ru/sites/default/files/2022-05/medved-patogeneticheskoe-obosnovanie-2003.pdf>.
- Medved VI, Bykova LM, Danylikiv OE, Shkabarovskaya EN. Pathogenetic rationale and efficacy of advanced therapy for pyelonephritis in pregnant women with diabetes mellitus. *Reproduktivnoe Zdrav'e Zhenshchiny*. 2023;2(2):35–38. (In Russ.) Available at: <https://www.canephron.ru/sites/default/files/2022-05/medved-patogeneticheskoe-obosnovanie-2003.pdf>.
44. Баранов АА, Козлов РС, Намазова-Баранова ЛС, Андреева ИВ, Вишнева ЕА, Зокиров НЗ и др. *Инфекция мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/281_27ysclid=lus105gjjp523571077.
45. Кузьменко АВ, Кузьменко ВВ, Гяргиев ТА. Место цефалоспоринов в терапии инфекции нижних мочевыводящих путей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(4):212–217. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-4-212-217>.
- Kuzmenko AV, Kuzmenko VV, Gyaurgiev TA. The place of cephalosporins in the treatment of lower urinary tract infection. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(4):212–217. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-4-212-217>.
46. Гаджиева ЗК, Гомберг МА, Григорян ВА, Газимиев МА, Казилев ЮБ. Особенности диагностики и лечения беременных женщин с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей и урогенитальными инфекциями. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11):146–151. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.146-151>.
- Gadzhieva ZK, Gombere MA, Grigoryan VA, Gazimiev MA, Kazilov YuB. Specific features of diagnosis and treatment in pregnant women with uncomplicated urinary tract infection and urogenital infections. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(11):146–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.146-151>.

Информация об авторах:

Дегтярева Елена Ивановна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, 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; eidegtyareva@gmail.com

Романова Дарья Геннадиевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; romanovad2407@gmail.com

Information about the authors:

Elena I. Degtyareva, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; eidegtyareva@gmail.com

Dariya G. Romanova, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; romanovad2407@gmail.com

К вопросу о диагностике и лечении рефрактерных и рецидивирующих вагинозов и вагинитов в практике гинеколога

Е.А. Горбунова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4723-4299>, el_gorbunova@oparina4.ru

И.А. Аполихина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, apolikhina@inbox.ru

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

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

Резюме

Актуальность заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, неоспорима. Это ведущая причина обращения женщин к гинекологу. Несмотря на рутинность заболеваний, связанных с патологическими выделениями из половых путей, – бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, кандидозный вульвовагинит, смешанный вагинит – вопросы их диагностики и лечения остаются неразрешенными. В лечении вагинозов и вагинитов все чаще мы сталкиваемся с образованием биопленки и, соответственно, рефрактерным ответом на лечение или рецидивом заболевания. Как показывают исследования, рефрактерный ответ и рецидив заболевания – это разные состояния, которые требуют разных лечебных и профилактических подходов, но в обоих случаях их причиной часто становится формирование биопленки. Биопленочные вагиниты – проблема нового века. Воздействие на биопленки представляет собой нелегкую задачу при лечении бактериальных инфекций и является одной из основных причин персистенции инфекций. В настоящее время более 80% бактериальных инфекций вызваны образованием бактериальных биопленок. Благодаря биопленке возникает повышенная толерантность к противомикробным препаратам по ряду причин. В статье обсуждаются доступные методы преодоления антибиотикорезистентности при бактериальном вагинозе и вагините, возможность избежать рецидива заболевания без нанесения существенного вреда микробиоте влагалища. Отдельное внимание уделяется антисептику широкого спектра действия – деквалиния хлориду. В отличие от антибиотиков деквалиния хлорид менее токсичен для лактобацилл и не увеличивает риск развития кандидозного вульвовагинита. Он действует как на причины бактериального вагиноза, так и на флору, не связанную с бактериальным вагинозом, что делает его эффективным препаратом при аэробных и смешанных вагинитах.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, смешанный вагинит, кандидозный вульвовагинит, рецидив, рефрактерный вариант, деквалиния хлорид, биопленки, микроскопия, неспецифический вагинит

Для цитирования: Горбунова ЕА, Аполихина ИА. К вопросу о диагностике и лечении рефрактерных и рецидивирующих вагинозов и вагинитов в практике гинеколога. *Медицинский совет*. 2024;18(4):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2024-165>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the diagnosis and treatment of refractory and recurrent vaginosis and vaginitis in the practice of a gynecologist

Elena A. Gorbunova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4723-4299>, el_gorbunova@oparina4.ru

Inna A. Apolikhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, apolikhina@inbox.ru

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

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

Abstract

The relevance of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract is undeniable. This is the leading reason for women to go to a gynecologist. Despite the routine nature of diseases associated with pathological secretions from the genital tract – bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, candidiasis vulvovaginitis, mixed vaginitis – the issues of their diagnosis and treatment remain unresolved. In the treatment of vaginosis and vaginitis, we are increasingly faced with the formation of biofilms and, accordingly, a refractory response to treatment or a relapse of the disease. Research shows that refractory response and relapse of the disease are different conditions that require different therapeutic and preventive approaches, but in both cases their cause is often the formation of biofilm. Biofilm vaginitis is a problem of the new century. Biofilms are a difficult task in the treatment of bacterial infections and are one of the main causes of infection persistence. Currently, more than 80% of bacterial infections are caused by the formation of bacterial biofilms. Due to the biofilm, increased tolerance to anti-

microbials is maintained for a number of reasons. The article discusses available methods of overcoming antibiotic resistance in bacterial vaginosis and vaginitis, the possibility of avoiding recurrence of the disease without causing significant harm to the vaginal microbiota. Special attention is paid to such an antiseptic as dequalinium chloride. Unlike antibiotics, dequalinium chloride is less toxic to lactobacilli and does not increase the risk of developing candidiasis vulvovaginitis. It works well both on the causes of bacterial vaginosis and on flora unrelated to bacterial vaginosis, which makes it a potentially effective drug for aerobic and mixed vaginitis.

Keywords: bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, mixed vaginitis, candidiasis vulvovaginitis, recurrent bacterial vaginosis, refractory bacterial vaginosis, dequalinium chloride, biofilms, microscopy, nonspecific vaginitis

For citation: Gorbunova EA, Apolikhina IA. On the diagnosis and treatment of refractory and recurrent vaginosis and vaginitis in the practice of a gynecologist. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(4):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-165>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Терминология и актуальность бактериального вагиноза и неспецифических вагинитов

Среди заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, наиболее распространены такие состояния, как бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит и аэробный вагинит. Также серьезную проблему и при постановке диагноза, и при подборе адекватной терапии представляет собой такая причина патологических выделений, как смешанный вагинит.

Согласно терминологии, бактериальный вагиноз (БВ) представляет собой вагинальный дисбиотический синдром, характеризующийся изменениями в вагинальной микрофлоре, при которых происходит сдвиг от защитных видов лактобацилл к чрезмерному увеличению количества факультативных и строго анаэробных бактерий [1], таких как виды *Gardnerella*, *Fannyhessea vaginae* (ранее известная как *Atopobium vaginae* [2], *Prevotella bivia*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Megasphaera* и др. [3]. До настоящего времени точная этиология БВ остается спорной, что препятствует значительному прогрессу в его диагностике, лечении и профилактике [4]. В отличие от БВ, вагинит – это острое воспаление слизистой влагалища, характеризующееся увеличением влагалищной секреции, при котором в большом количестве присутствуют лейкоциты, и отмечаются такие симптомы, как зуд и раздражение слизистой вульвы [5]. Соответственно, кандидозный вульвовагинит (КВВ) представляет собой воспаление влагалища и преддверия влагалища, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida* [6, 7].

Лишь в 2002 г. G. Donders et al. [5] впервые предложили термин «аэробный вагинит» (АВ) для обозначения нарушения микробиоценоза во влагалище, что характерно для БВ, но, в отличие от него, сопровождающегося воспалением, не связанным со специфическим вагинитом, а вызванным неспецифической вагинальной флорой, содержащей аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы кишечного происхождения [5, 8, 9]. Наиболее часто при АВ встречаются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом, *Escherichia coli*) и грамположительные кокки – стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*, *S. epidermidis*, *S. anginosus*), энтерококки (*Enterococcus faecalis*) и *Staphylococcus aureus* [8, 10–13]. Наиболее часто выделяемым возбудителем АВ является *E. faecalis* – около 31% [14].

Исследования с использованием секвенирования показали, что анаэробные виды, обычно связанные с БВ, такие как *G. vaginalis*, *Fannyhessea vaginae*, виды *Prevotella* и *Sneathia* также выявляются у женщин с АВ [15]. Пока неясно, носит ли наличие аэробной микрофлоры причинную, а не ассоциативную природу, поскольку некоторые авторы полагают, что АВ – это иммунологическое заболевание с влиянием на микрофлору влагалища, а не строгая бактериальная инфекция [5].

Возможно, более тяжелой формой АВ является десквамативный воспалительный вагинит (ДВ) – хроническое заболевание влагалища неизвестной этиологии и патогенеза, также сопровождающееся нарушением флоры влагалища (отсутствие лактобацилл и колонизация аэробными факультативными микроорганизмами), гнойными выделениями и диспареунией на фоне увеличения количества незрелых парабазальных эпителиальных клеток и повышения уровня pH. В отличие от АВ, этот вагинит сопровождается появлением участков эритемы на стенках влагалища и лейкореей. ДВ – диагноз исключения, когда другие признаки гнойного вагинита отсутствуют (повторные посевы на бактерии, вирусы и грибы – отрицательны) [9, 13, 16–18].

Если одновременно присутствует как минимум два этиологических агента, которые вызывают симптомы и признаки вагинита, а также вносят свой вклад в нарушение флоры влагалища, то такое состояние называется «смешанный вагинит» (СВ) [19]. Ключевыми моментами в диагностике СВ являются аномальная среда влагалища и одновременное наличие как минимум двух типов возбудителей вагинита [20]. Наиболее частый вариант СВ – это КВВ в сочетании с БВ. Другими типичными сочетаниями этиологических факторов при СВ являются *T. vaginalis* на фоне БВ, а также АВ и КВВ. Важной особенностью является то, что СВ обычно сопровождается образованием смешанных микробных биопленок [14, 20, 21].

Жалоба на патологические выделения из половых путей остается основной причиной обращения женщин к гинекологу. Процент распространения БВ и неспецифических вагинитов значительно варьирует в разных странах. Например, за рубежом БВ не является заболеванием, подлежащим регистрации ни в одной стране, но он одинаково часто встречается как у женщин в репродуктивном возрасте, так и в менопаузе, при этом паритет или отсутствие половой жизни не являются мерами, позволяющими избежать этого состояния. Распространенность БВ среди женщин

репродуктивного возраста в общей популяции, согласно систематическому обзору и метаанализу, в который вошли данные из 122 публикаций, колебалась от 23 до 29% в разных регионах [22]. Среди женщин в постменопаузе, согласно систематическому обзору и метаанализу, включившему 13 англоязычных исследований, общая распространенность БВ составила в среднем 16,9%; колебания в пределах от 2 до 57% [23]. Среди пациенток с вагинитом КВВ диагностируется в 17–39% случаев [24], а 70–75% женщин имеют в течение жизни хотя бы один эпизод КВВ [25]. Точная распространенность АВ в настоящее время не установлена, его частота варьирует от 12 до 23,7% у небеременных женщин с симптомами, от 4 до 8% – во время беременности [5] и у тех, кто имеет повышенный риск заболеваний, передающихся половым путем [26]. Самая высокая частота АВ – в возрастной группе 21–30 лет (32,3%) [5]. Частота СВ варьирует от 4,44 до 35,06% [20]. В большинстве исследований сообщается, что наиболее распространенной формой СВ является ВВК плюс БВ [20]. Некоторые исследования показали, что «ДВ/АВ + БВ», «КВВ + ДВ/АВ» и «КВВ + БВ» были наиболее частыми формами СВ [20].

ПРОБЛЕМЫ В ДИАГНОСТИКЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВАГИНИТОВ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Проблема патологических выделений из половых путей у женщин сохраняет свою актуальность по ряду причин: это касается и диагностики причины выделений, и выбора метода лечения, который бы отвечал принципам эффективности и безопасности, а также позволял избежать рецидива либо присоединения другой инфекции, например КВВ после БВ.

В диагностике, как оказалось, также не все просто. До сих пор не везде внедрена рН-метрия при гинекологическом обследовании. И даже обычная микроскопия отделяемого из влагалища, с которой, собственно, начинается путь постановки верного диагноза при обращении по поводу патологических выделений из влагалища, имеет много противоречий. Об этом велась дискуссия на II Всероссийском конгрессе с международным участием по медицинской микробиологии и инфектологии, проходившем с 29 февраля по 1 марта 2024 г., где состоялось «Совещание экспертов: мастер-класс по микроскопии». Обсуждение проблемы по определению локусов для забора материала, способов окраски, описанию микроскопии отделяемого влагалища/шейки матки/уретры, оформлению заключения показало необходимость стандартизации подходов к отбору биоматериалов, окрашиванию препаратов и выдаче заключений, в связи с чем нами и коллегами со стороны ФГБУ «НИМЦ АГП им. В.И. Кулакова» были внесены следующие предложения:

Выполнять забор биоматериала из нескольких локусов (кроме «V») и проводить его только по определенным показаниям (к сожалению, в приказе МЗ №1130 от 20.10.2020 рекомендуется «бактериоскопическое исследование мазков» обязательно из 3 локусов – уретра, цервикальный канал и влагалище).

Описать подробно условия сбора биоматериала для проведения микроскопии: на преаналитическом этапе клинических лабораторных исследований необходимо информировать пациента о правилах сбора биологического материала; инструктировать персонал, участвующий во взятии образцов биологических материалов у пациентов, об особенностях процедур взятия различных материалов. Нельзя брать мазок во время менструации, в течение 48 ч после полового контакта, после проведения трансвагинального УЗИ, при введении накануне спермицидов, лубрикантов, лекарственных препаратов в виде кремов, мазей, суппозиторий, вагинальных таблеток (за последние 48–72 ч), использовании накануне средств интимной гигиены, в т. ч. эмолентов (не менее 24 ч), проведении спринцеваний.

Пересмотреть Номенклатуру медицинских услуг (Приказ 804н от 13 октября 2017 г. с изменениями и дополнениями от 16 апреля 2019 г., 5 марта, 24 сентября 2020 г.) в отношении проводимой микроскопии вагинального отделяемого для диагностики вагинитов различной этиологии или бактериального вагиноза.

Микроскопию отделяемого из влагалища осуществлять по 2 стеклам, взятым из одного локуса (например, стенка влагалища), но с разными окрасками: одно окрашивать по Граму, другое – по Романовскому – Гимзе (метиленовым синим).

Разработать унифицированные бланки направления и выдачи результата микроскопии (иные, чем в Приказе 1130н и Клинических рекомендациях по нормальной беременности) с указанием референсных значений.

При выдаче результата описывать морфологию бактериальных клеток с грампринадлежностью.

Установить короткие сроки получения ответа клиницистом от лабораторной службы по результатам исследования.

С целью более широкого обсуждения вопросов по микроскопии в акушерстве, гинекологии и андрологии повторную дискуссию по данной проблеме планируется провести на XVII Региональном научно-образовательном форуме и Пленуме Правления РОАГ «Мать и дитя» 26–28 июня 2024 г. в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ПРОБЛЕМА РЕЦИДИВА И РЕФРАКТЕРНОСТИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВАГИНИТАХ

Схожим для БВ и неспецифических вагинитов также является проблема рецидива и рефрактерности. До 20% случаев КВВ носит рецидивирующий характер [24, 25]. При этом сохраняется разночтение относительно определения рецидива. Критерии рецидивирующего КВВ определены в руководствах непоследовательно и произвольно [7]. Например, в США рецидивирующий КВВ определяется как три или более эпизодов симптоматического КВВ менее чем за один год [27]. В европейских рекомендациях для этого диагноза необходимы четыре или более симптоматических эпизода КВВ в год [28–30].

К большому сожалению, мы часто сталкиваемся с тем, что пациентки получают лечение по поводу «лейкоцитов

в мазке», при этом не учитывается состав флоры, клинические симптомы, не проводится дополнительная диагностика, включая ПЦР-диагностику и/или бактериологическое исследование. И, как правило, т. к. причина «лейкоцитов в мазке» не всегда понятна врачу, для лечения назначаются препараты, которые содержат несколько фармакологических субстанций, с антибактериальным, антифунгицидным и противовоспалительным эффектом. Увы, часто подобное лечение заканчивается либо рецидивом вагинита/вагиноза, либо новым состоянием, обуславливающим патологические выделения (чаще БВ или КБВ), либо переходит в хроническое заболевание с соответствующими последствиями. Развитие рецидива или хронизация процесса довольно часто наблюдается у пациенток, страдающих от генитоуринарного синдрома в менопаузе (ГУМС), и таких его проявлений, как вульвовагинальная атрофия (ВВА) и инфекции мочевыводящих путей (ИМП), когда в лечении не учитывается необходимость устранить первопричину развития БВ, АВ или ДВ – восполнить дефицит эстрогенов на локальном уровне и восстановить пул лактобацилл. Известно, что одним из факторов, способствующих развитию БВ, является гипоестрогения, которая снижает количество гликогена в клетках вагинального эпителия, необходимого для роста лактобацилл. В этом отношении менопауза является благоприятным периодом для дисбактериоза влагалища и, следовательно, для БВ [31]. Эстроген играет роль в поддержании среды с низким pH во влагалище, поэтому женщины в постменопаузе более склонны к развитию ИМП, чем молодые женщины. Не стоит забывать про антиэстрогенное действие курения. Исследование, сравнивающее курящих и некурящих женщин, выявило снижение количества лактобацилл и показало, что женщины с дисбактериозом влагалища (IV класс Равеля) в 25 раз чаще курят, чем женщины с эубиозом влагалища (I класс Равеля) [32].

Несмотря на то что уровень излечения БВ в течение 30 дней приближается к 80% у женщин, принимавших метронидазол перорально в течение 7 дней, рецидив в течение 12 мес. является обычным явлением [4]. Причин рецидива несколько: устойчивость *L. iners* и некоторых штаммов *G. vaginalis* к имидазолам (либо резистентность, либо неэффективность антибиотиков по отношению к бактериальным биопленкам) и низкая чувствительность *A. vaginae* к имидазолам [32]. Признанным фактором дисбаланса микробиоты в целом и микробиоты влагалища в частности, а также ведущей причиной нарушения вагинальной микробиоты является антибиотикотерапия. Устойчивость к противомикробным препаратам в последние десятилетия является глобальной проблемой. Нередко пациенты сами себе назначают лечение, т. к. препараты находятся в безрецептурном доступе, что также приводит к некачественной терапии и к развитию устойчивой к препаратам биопленочной инфекции. В случае с БВ все чаще сообщается о некоторой устойчивости к широко используемым противомикробным препаратам [33]. При БВ на вагинальных эпителиальных клетках формируется полимикробная биопленка, содержащая *G. vaginalis* и другие бактерии, ассоциированные

с БВ, обеспечивая неприступное для антибиотиков убежище для защиты патологического сообщества микроорганизмов [33]. Впервые актуальность микробных биопленок при БВ и вагините была обозначена в 2005 г. Swidsinski et al. в исследовании флуоресцентной гибридизации *in situ*, когда авторы показали, что у женщин присутствует полимикробная биопленка, состоящая в основном из *Gardnerella spp.*, где также был обнаружен *Fannyhessea vaginae* [34]. Эти же авторы подтвердили свои первые наблюдения, продемонстрировав наличие полимикробной биопленки у половины пациенток с диагнозом БВ [35]. Затем и другими авторами было подтверждено присутствие *Gardnerella* и *F. vaginae* в биопленке [36].

Проблема рецидива из-за образования биопленки является не только проблемой БВ, но и КБВ, АВ, СВ. Последний обычно сопровождается образованием смешанных биопленок. Изучение полимикробных взаимодействий и смешанных биопленок даст новую идею для понимания патогенеза СВ [20]. Известно, что устойчивость бактерий в биопленках к антибиотикам в 10–1000 раз выше, чем у планктонных бактерий [37]. Биопленки содержат множество различных патогенных бактериальных тканевых сообществ [38], обеспечивают превосходную и стабильную среду, которая предотвращает попадание иммунных клеток и антибиотиков в сообщество бактериальных биопленок, одновременно защищая бактериальные микроорганизмы от воздействия pH крови, осмотического давления и дефицита питательных веществ. При таких условиях бактерии могут общаться друг с другом и сосуществовать даже в неблагоприятных условиях. Сообщества биопленок производят антибактериальные целевые мутации и белки, нейтрализующие лекарственные вещества. Кроме того, в биопленках существует особый тип фенотипа бактериальных клеток – персистентные клетки, способные выживать под действием системы иммунной защиты и антибиотиков [31]. Из-за фенотипического разнообразия бактериальных биопленок содержание антимикробных препаратов, попадающих в биопленки, снижается, а микроокружение внутри биопленок изменяется, вызывая механизм устойчивости биопленок к антибиотикам [39], что затрудняет их разрушение. Генетические мутации также могут привести к устойчивости бактерий к противомикробным препаратам. В результате всех перечисленных факторов влияние антибиотиков, обычно используемых в клинической практике, на бактериальные биопленки часто является недостаточным.

Наиболее распространенной бактерией, вызывающей инфекции мочевыводящих путей у взрослых женщин, является *Escherichia coli*. Ее уропатогенные штаммы могут уклоняться от иммунного ответа организма, стимулируя провоспалительную реакцию или скрывая иммуногенный бактериальный компонент. Бактериальные биопленки могут играть ключевую роль в поддержании устойчивости таких штаммов в мочевом пузыре и влагалище, что является причиной развития ИМП и АВ. Большинство штаммов *E. coli* обладают способностью образовывать бактериальные биопленки при ИМП [40], АВ [41] и вызывать инфекции мочевого пузыря [42].

В отношении БВ необходимо различать рецидивирующий БВ и рефрактерный БВ, т. к. эти состояния требуют разные подходы к лечению для достижения терапевтического эффекта.

Рефрактерный ответ отличается от рецидива тем, что основные возбудители не элиминируются, а сохраняются в больших количествах. Назначение пробиотиков перорально или интравагинально в этой ситуации не рекомендуется [13, 43]. К сожалению, рандомизированные контролируемые исследования с участием женщин с рефрактерным БВ еще не проводились. J.M. Bohbot et al. при рефрактерном БВ предлагают 4 возможных варианта терапии: 1) заменить класс терапевтического препарата (например, перейти с 5-нитроимидазола на клиндамицин или антисептики); 2) изменить способ лечения (т. е. с перорального лечения перейти на вагинальное или наоборот); 3) перейти на более высокие интравагинальные дозы 5-нитроимидазола; 4) комбинировать пероральный прием 5-нитроимидазола в течение 7 дней и ежедневное интравагинальное введение (табл.) антисептика [32].

В отличие от рефрактерного БВ, при лечении *рецидива БВ* следует учесть обратимые факторы. Причиной рецидива может стать повторное инфицирование от полового партнера. На сегодняшний день женщинам с диагнозом рецидивирующего БВ рекомендуется обязательное и постоянное использование презервативов как минимум 3–4 мес. после лечения с целью предотвращения повторного заражения от партнера, урогенитальный тракт которого может быть колонизирован бактериями, ассоциированными с БВ [44]. Предполагается, что бактерии, ассоциированные с БВ, находящиеся в мужской уретре или под крайней плотью, могут со временем элиминироваться при отсутствии повторного инфицирования со стороны полового партнера-женщины. По данным ряда исследований, параллельное лечение партнера женщин с БВ не доказало эффекта в профилактике рецидива БВ [45].

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВАГИНИТОВ ВАГИНАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ДЕКВАЛИНИЯ ХЛОРИДА

Как с рефрактерным БВ или вагинитом, так и с их рецидивами неизменно поднимается вопрос о подборе метода, позволяющего разрушить биопленку и сделать микроорганизм, находящийся под защитой биопленки, уязвимым. Нужен поиск новых альтернативных стратегий лечения, которые могут включать в себя использование пробиотиков (вплоть до перспективы трансплантации

вагинальной микробиоты как абсолютно новой стратегии в гинекологической практике [46]), пребиотиков, бактериофагов, препаратов, направленных на снижение уровня pH влагалища, активированной глицирризиновой кислоты [47], антисептиков, физических методов (кавитационный ультразвук). Антисептики наиболее эффективны, безопасны, доступны и универсальны для применения при разных причинах патологических выделений из влагалища, за исключением специфических. В течение нескольких лет против вагинальных инфекций тестировались такие соединения, как хлоргексидин [48], деквалиния хлорид [49], октенидин [50], полигексаметиленбигуанид [51], повидон-йод [52]. Они имеют широкий спектр действия и обычно действуют путем разрушения биопленки, при этом пока что имеется мало доказательств антимикробной резистентности к ним.

Деквалиния хлорид является одним из антисептиков, который продемонстрировал высокую эффективность при лечении БВ [13]. Этот местный антисептик обладает широким спектром действия, который охватывает *G. vaginalis* и *Fannyhessea vaginalis*, выявляемые при БВ. Также большим преимуществом является возможность его применения как у беременных (во все сроки беременности), так и у кормящих женщин. Недавнее исследование показало способность деквалиния хлорида разрушать биопленки гарднереллы, а также снижать метаболизм и биомассу биопленок гарднереллы [53]. E.R. Weissenbacher et al. в рандомизированном клиническом исследовании сравнили лечение БВ с использованием деквалиния хлорида (вагинальные таблетки по 10 мг) и вагинального крема клиндамицина (2%). Они показали, что оба метода лечения имели одинаковую эффективность [54]. Европейские рекомендации, опубликованные в 2018 г. [31], так же как и рекомендации Международного общества по вульвовагинальным болезням ISSVD 2023 г., в качестве альтернативного терапевтического решения при лечении БВ предлагают использовать деквалиния хлорид по 1 вагинальной таблетке по 10 мг каждый вечер в течение 6 дней [13]. После лечения 573 пациенток с диагнозом «БВ» деквалиния хлоридом (вагинальная таблетка по 10 мг) в течение 6 дней около 85% из них сообщили об облегчении симптомов [55]. В отечественной гинекологической практике недавно было предложено применять в процессе лечения биопленочного БВ такой антисептик, как Флуомизин [56]. По результатам проведенного исследования А.М. Савичевой и соавт. при двухэтапном лечении БВ с применением антисептика деквалиния хлорида и вагинального пробиотика Гинофлор Э была показана высокая эффективность такой схемы лечения [56]. В течение

● **Таблица.** Лечение бактериального вагиноза в соответствии с европейскими гайдлайнами 2018 г. [32]

● **Table.** Treatment of bacterial vaginosis in accordance with European guidelines 2018 [32]

Препарат	Способ применения	Дозировка	Продолжительность лечения
Метронидазол	Перорально	500 мг два раза в день	7 дней
Секнидазол	Перорально	2 г	1 раз в день
Клиндамицин	2%-ный вагинальный крем	Применение один раз в день	7 дней
Деквалиния хлорид	Вагинально	10 мг вагинальная таблетка	6 дней

6 мес. наблюдения рецидивов БВ не отмечено ни в одном случае, сохранялся физиологический микробиоценоз влагалища более чем у 70% женщин [56]. При видовой идентификации лактобацилл было отмечено, что вид *Lactobacillus crispatus*, вырабатывающий перекись водорода и молочную кислоту и характеризующий стабильность вагинального микробиоценоза, сразу после лечения является в 4 раза чаще, чем до лечения, и частота его обнаружения стабильна в течение 6 мес.

При лечении АВ данный антисептик также показал свою универсальность и эффективность [57]. Два исследования [49, 57] показали, что интравагинальное применение деквалиния хлорида хорошо переносилось и приводило к явному уменьшению клинических симптомов АВ, уменьшению количества соответствующих факультативно-патогенных микроорганизмов. V. Della Casa et al. продемонстрировали противомикробную активность деквалиния хлорида *in vitro* против различных патогенов, вызывающих вагинальные инфекции, включая аэробные бактерии, такие как *Escherichia coli*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* [58]. Petersen et al. включили в свое клиническое исследование 73 женщины с диагнозом "Fluor vaginalis", у которых присутствовали признаки и симптомы вагинита и нарушение микрофлоры влагалища, а БВ, КВВ и инфекция *T. vaginalis* были исключены [59]. Общая оценка симптомов у этих женщин с АВ-подобным вагинитом снизилась на фоне терапии деквалиния хлоридом с $5,0 \pm 1,9$ при поступлении до $1,9 \pm 1,5$ и $1,3 \pm 1,3$ при последующих визитах соответственно. Процент женщин с более чем 10 лейкоцитами в поле зрения при микроскопии снизился в группе деквалиния хлорида с 42,2% при поступлении до 9,3% и 8,6% при контрольных визитах через 2 и 4 нед. соответственно. Также лечение деквалиния хлоридом привело к снижению титра культур стрептококков, энтерококков и *Escherichia coli* на 36, 49 и 73% соответственно. Другие клинические исследования также сообщили о высокой клинической эффективности деквалиния хлорида при лечении АВ [13].

Смешанный вагинит представляет собой трудную терапевтическую проблему в первую очередь из-за риска полипрагмазии, поэтому во многих странах запрещены комбинированные противомикробные препараты для лечения вагинита. Стандартное лечение смешанного вагинита еще не разработано [20]. Учитывая высокий процент сочетания БВ и АВ и схожесть их клинических проявлений, а также факт, что АВ категорически нельзя лечить метронидазолом [13], при СВ нежелательно применять комбинированные противомикробные препараты, поскольку многие из них как раз содержат производные 5-нитроимидазола, поэтому в случае подозрения на АВ или СВ назначение деквалиния хлорида до получения результатов лабораторных методов исследования позволит начать терапию и не нанести существенного вреда пациенту. Более того, имеются новые научные данные (США, 2023), что деквалиния хлорид усиливает чувствительность бактерий к антибиотикам [60]. Поэтому на современном этапе деквалиния хлорид рассматривается в мире не только «вместо антибиотиков» (как альтернатива антибиотикам),

но и «совместно с антибиотиками». Кроме того, деквалиния хлорид, показал себя потенциальным прототипом для разработки противогрибковых средств, в т. ч. против *Candida auris* [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом влагалища и шейки матки представляет собой сложную экосистему, содержащую различные микробы в разных соотношениях. Большинство вагинитов и БВ диагностируются эмпирически без объективных данных. Более того, например, симптомы СВ могут быть неспецифичными и варьировать в зависимости от пациента, что также часто приводит к ошибочному диагнозу. Почти все бактерии способны образовывать биопленки, которые могут состоять из одного микроорганизма или смеси бактерий, грибов, архей, простейших и дрожжей. В настоящее время более 80% бактериальных инфекций вызваны образованием бактериальных биопленок. Бактериальные биопленки высокоструктурированы, функциональны, специфичны и скоординированы. Бактериальные биопленки могут вызывать серьезные инфекции, такие как инфекции с множественной лекарственной устойчивостью, устойчивостью широкого спектра действия и полной лекарственной устойчивостью. Биопленки являются одной из основных причин персистенции инфекций. Таким образом, раннее выявление и поиск новых и альтернативных методов лечения имеют важное значение для лечения инфекций, связанных с биопленками.

В настоящее время методы обнаружения и лечения инфекций, связанных с биопленками, являются недостаточными и остаются серьезной проблемой. Частота рецидивов БВ и неспецифических вагинитов при традиционных методах лечения также может быть объяснена тем, что эти методы лечения не принимают во внимание дисбактериоз влагалища, а также не включают препараты, минимально действующие на лактобациллы, поэтому часто стоит выбор назначения препарата, который бы не нанес вреда и показал эффективность при лечении. Деквалиния хлорид – это часто используемый антисептик широкого спектра действия с доказанным эффектом разрушения биопленок. Его можно комбинировать с антибиотиками, чтобы повысить роль противомикробных препаратов в предотвращении образования бактериальных биопленок и разрушении зрелых биопленок. Возможно, использование данной стратегии позволит улучшить антибиопленочный эффект и уменьшить дозировку антибактериальных и антифунгицидных средств, снизить неэффективность терапии. Тем не менее необходимы дальнейшие клинические наблюдения, чтобы разработать комплексную терапевтическую схему рефрактерных и рецидивирующих вагинозов и неспецифических вагинитов, позволяющую контролировать и элиминировать патогенную флору, сохранять физиологический уровень лактобацилл.



Поступила / Received 15.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2024
Принята в печать / Accepted 06.03.2024

Список литературы / References

- Muzny CA, Cerca N, Elnaggar JH, Taylor CM, Sobel JD, Van Der Pol B. State of the Art for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2023;61(8):e0083722. <https://doi.org/10.1128/jcm.00837-22>.
- Ракматулаева ММ. Эффект полиморфизма гена интерлейкина-10 в формировании глубоких нарушений микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2024;10(1):156–170. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-10>.
- Rakhmatullaeva MM. The effect of interleukin-10 gene polymorphism in the formation of deep disorders of vaginal microbiocenosis in bacterial vaginosis. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(1):156–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-10>.
- Воропаева НМ, Белькова НЛ, Немченко УМ, Григорова ЕВ, Данусевич ИН. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: разнообразие и клинико-диагностическое значение. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):17–30. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.2>.
- Voropaeva NM, Belkova NL, Nemchenko JM, Grigorova EV, Danusevich IN. Microorganisms associated with bacterial vaginosis: diversity and clinical and diagnostic significance. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):17–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.2>.
- Muzny CA, Sobel JD. Understanding and Preventing Recurring Bacterial Vaginosis: Important Considerations for Clinicians. *Int J Womens Health*. 2023;15:1317–1325. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S383333>.
- Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):845–858. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>.
- Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27. <https://doi.org/10.3390/jof6010027>.
- Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):e339–e347. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8).
- Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, Polkina K, Prusakevica A, Liepniece-Karele I et al. Aerobic Vaginitis-Underestimated Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1):97. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010097>.
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>.
- Jahic M. Aerobic Vaginitis Caused by Enterococcus Faecalis – Clinical Features and Treatment. *Mater Sociomed*. 2022;34(4):291–295. <https://doi.org/10.5455/msm.2022.34.291-295>.
- Jahic M, Mulavdic M, Hadzimehmedovic A, Jahic E. Association between aerobic vaginitis, bacterial vaginosis and squamous intraepithelial lesion of low grade. *Med Arch*. 2013;67(2):94–96. <https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.94-96>.
- Sangeetha KT, Golia S, Vasudha C L. A study of aerobic bacterial pathogens associated with vaginitis in reproductive age group women (15–45 years) and their sensitivity pattern. *Int J Res Med Sci*. 2017;3(9):2268–2273. Available at: <https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/1705>.
- Vieira-Baptista P, Grinceviciene Š, Oliveira C, Fonseca-Moutinho J, Cherey F, Stockdale CK. The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(2):172–180. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000595>.
- Wang C, Fan A, Li H, Yan Y, Qi W, Wang Y et al. Vaginal bacterial profiles of aerobic vaginitis: a case-control study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(4):114981. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114981>.
- Lev-Sagie A, De Seta F, Verstraelen H, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Vieira-Baptista P. The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis*. 2022;26(1):79–84. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000644>.
- Зильберберг НВ, Грекова ЮН, Левчик НК, Евстигнеева НП, Воронова ОА, Герасимова НА. Принципы терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, у женщин репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(6):19–25. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2018/tom-17-nomer-6/34646>.
- Zilberberg NV, Grekova YuN, Levchik NK, Evstigneeva NP, Voronova OA, Gerasimova NA. Principles of therapy of bacterial vaginosis associated with *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* in women of reproductive age. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(6):19–25. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2018/tom-17-nomer-6/34646>.
- Murphy R. Desquamative inflammatory vaginitis. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):47–49. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04006.x>.
- Reichman O, Sobel J. Desquamative inflammatory vaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1042–1050. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.003>.
- Sobel JD, Subramanian C, Foxman B, Fairfax M, Gygas SE. 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>.
- Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:759795. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759795>.
- Eleutério J Jr, Campaner AB, de Carvalho NS. Diagnosis and treatment of infectious vaginitis: Proposal for a new algorithm. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1040072. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1040072>.
- Peebles K, Vellozo J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2019;46(5):304–311. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>.
- Stewart LL, Vodstrcil LA, Coombe J, Bradshaw CS, Hocking JS. Prevalence of bacterial vaginosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health*. 2022;19(1):17–26. <https://doi.org/10.1071/SH21083>.
- Paavonen JA, Brunham RC. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin Number 215. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):1229–1230. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003857>.
- Sexually Transmitted Diseases: Summary of 2015 CDC Treatment Guidelines. *J Miss State Med Assoc*. 2015;56(12):372–375. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975162>.
- Pacha-Herrera D, Vasco G, Cruz-Betancourt C, Galarza JM, Barragán V, Machado A. Vaginal Microbiota Evaluation and Lactobacilli Quantification by qPCR in Pregnant and Non-pregnant Women: A Pilot Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:303. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00303>.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7004a1>.
- Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;64(6):583–602. <https://doi.org/10.1111/myc.13248>.
- McKloud E, Delaney C, Sherry L, Kean R, Williams S, Metcalfe R et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2012;64(6):1–9.
- Donders G, Sziller IO, Paavonen J, Hay P, de Seta F, Bohbot JM et al. Management of recurrent vulvovaginal candidosis: Narrative review of the literature and European expert panel opinion. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:934353. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.934353>.
- Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1701–1718. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x>.
- Bohbot JM, Bami G, Goubard A, Harvey T. Ten questions about bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020;48(9):693–702. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.05.003>.
- Muzny CA, Sobel JD. The Role of Antimicrobial Resistance in Refractory and Recurrent Bacterial Vaginosis and Current Recommendations for Treatment. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4):500. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040500>.
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S, Hale LP, Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5):1013–1023. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2>.
- Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e53997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053997>.
- Hardy L, Jespers V, Abdellati S, De Baetselier I, Mwambarangwe L, Musengamana V et al. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect*. 2016;92(7):487–491. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052475>.
- Ning X, Seo W, Lee S, Takemiya K, Rafi M, Feng X et al. PET imaging of bacterial infections with fluorine-18-labeled maltohexaose. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014;53(51):14096–14101. <https://doi.org/10.1002/anie.201408533>.
- Liu Y, Long S, Wang H, Wang Y. Biofilm therapy for chronic wounds. *Int Wound J*. 2024;21(2):e14667. <https://doi.org/10.1111/iwj.14667>.
- Sharma D, Misra L, Khan AU. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:76. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0533-3>.
- Singh N, Mishra S, Mondal A, Sharma D, Jain N, Aseri GK. Potential of desert medicinal plants for combating resistant biofilms in urinary tract infections. *Appl Biochem Biotechnol*. 2023;195(9):5568–5582. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-03950-4>.
- Arroyo-Moreno S, Cummings M, Corcoran DB, Coffey A, McCarthy RR. Identification and characterization of novel endolysins targeting *Gardnerella vaginalis* biofilms to treat bacterial vaginosis. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2022;8(1):29. <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00285-0>.
- Mirzaei R, Mohammadzadeh R, Alikhani MY, Shokri Moghadam M, Karampoor S, Kazemi S et al. The biofilm-associated bacterial infections unrelated to indwelling devices. *IUBMB Life*. 2020;72(7):1271–1285. <https://doi.org/10.1002/iub.2266>.
- Muzny CA, Balkus J, Mitchell C, Sobel JD, Workowski K, Marrazzo J et al. Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention

- Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74(2):144–151. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac021>.
44. Kadam S, Shai S, Shahane A, Kaushik KS. Recent Advances in Non-Conventional Antimicrobial Approaches for Chronic Wound Biofilms: Have We Found the "Chink in the Armor"? *Biomedicine*. 2019;7(2):35. <https://doi.org/10.3390/biomedicine7020035>.
 45. Schwabke JR, Lensing SY, Lee J, Muzny CA, Pontius A, Woznicki N et al. Treatment of male sexual partners of women with bacterial vaginosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e672–e679. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1903>.
 46. Кира ЕФ, Припутневич ТВ, Муравьева ВВ, Халтурина ЮВ. Трансплантация вагинальной микрофлоры. *Акушерство и гинекология*. 2023;(10):39–46. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.142>.
 47. Кира ЕФ, Припутневич ТВ, Муравьева ВВ, Халтурина ЮВ. Vaginal microbiota transplantation. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(10):39–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.142>.
 48. Шалено КВ, Спасибова ЕВ, Будилова ОВ, Крысанова АА, Хуснутдинова ТА, Чеберя АС и др. Оценка действия препарата «Эпиген Интим» на бактериальные пленки, сформированные вагинальными микроорганизмами *in vitro*. *Акушерство и гинекология*. 2024;(2):125–133. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.30>.
 49. Shalepo KV, Spasibova EV, Budilovskaya OV, Krysanova AA, Khusnutdinova TA, Cheberia AS et al. Evaluation of the effect of the drug "Epigen Intima" on bacterial films formed by vaginal microorganisms *in vitro*. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(2):125–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.30>.
 50. Mirzaeei S, Zangeneh M, Veisi F, Parsa S, Hematti M. Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. *J Med Life*. 2021;14(2):250–256. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0160>.
 51. Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, Prasauskas V, Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):469–484. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3914-8>.
 52. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraeten H. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(3):605–609. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3484-1>.
 53. Koban I, Bender CP, Assadian O, Kramer A, Hübner NO. Clinical use of the antiseptic polihexanide for genital tract infections. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(6):298–304. <https://doi.org/10.1159/000340063>.
 54. Wewalka G, Stary A, Bosse B, Duerr HE, Reimer K. Efficacy of povidone-iodine vaginal suppositories in the treatment of bacterial vaginosis. *Dermatology*. 2002;204(1):79–85. <https://doi.org/10.1159/000057731>.
 55. Gaspar C, Rolo J, Cerca N, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) *Gardnerella* spp. Biofilms. *Pathogens*. 2021;10(3):261. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030261>.
 56. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, Martinez de Tejada B, Gerber S, Halaška M, Špaček J. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(1):8–15. <https://doi.org/10.1159/000332398>.
 57. Antoni Vives J, Cancelo MJ, Losada MA, Doménech A. Dequalinium chloride use in adult Spanish women with bacterial vaginosis: an observational study. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(1):103–109. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1867966>.
 58. Савичева АМ, Крысанова АА, Шалено КВ, Спасибова ЕВ, Будилова ОВ, Хуснутдинова ТА и др. Применение метода флуоресцентной гибридизации *in situ* в диагностике бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2023;(12):68–77. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.129>.
 59. Savicheva AM, Krysanova AA, Shalepo KV, Spasibova EV, Budilovskaya OV, Khusnutdinova TA et al. Application of the *in situ* fluorescent hybridization method in the diagnosis of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(12):68–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.129>.
 60. Аполихина ИА, Горбунова ЕА. Аэробный вагинит. *Акушерство и гинекология*. 2022;(3 Прил.):32–36. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/AEROBNIY-VAGINIT-2.html>.
 61. Apolikhina IA, Gorbunova EA. Aerobic vaginitis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;(3 Suppl.):32–36. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/AEROBNIY-VAGINIT-2.html>.
 62. Della Casa V, Noll H, Gonser S, Grob P, Graf F, Pohlig G. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(9):699–705. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299954>.
 63. Petersen EE, Weissenbacher ER, Hengst P, Spitzbart H, Weise W, Wolff F et al. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(9):706–715. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299955>.
 64. Zhai Y, Pribis JP, Dooling SW, Garcia-Villada L, Minnick PJ, Xia J et al. Drugging evolution of antibiotic resistance at a regulatory network hub. *Sci Adv*. 2023;9(25):eadg0188. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg0188>.
 65. de Oliveira HC, Castelli RF, Alves LR, Nosanchuk JD, Salama EA, Seleem M, Rodrigues ML. Identification of four compounds from the Pharmakon library with antifungal activity against *Candida auris* and species of *Cryptococcus*. *Med Mycol*. 2022;60(6):myac033. <https://doi.org/10.1093/mmy/myac033>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Горбунова, И.А. Аполихина

Написание текста – Е.А. Горбунова

Сбор и обработка материала – Е.А. Горбунова

Обзор литературы – Е.А. Горбунова

Редактирование – И.А. Аполихина

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Gorbunova, Inna A. Apolikhina

Text development – Elena A. Gorbunova

Collection and processing of material – Elena A. Gorbunova

Literature review – Elena A. Gorbunova

Editing – Inna A. Apolikhina

Информация об авторах:

Горбунова Елена Алексеевна, врач – акушер-гинеколог, научный сотрудник отделения эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; el_gorbunova@oparina4.ru

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; apolikhina@inbox.ru

Information about the authors:

Elena A. Gorbunova, Obstetrician-Gynecologist, Research Officer of the Department of Aesthetic gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; el_gorbunova@oparina4.ru

Inna A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; apolikhina@inbox.ru

Рецидивирующий цистит: как достичь совершенства в лечении?

Е.В. Кульчавеня^{1,2✉}, urotub@yandex.ru, Д.П. Холтобин^{2,3}, Е.В. Брижатюк⁴, С.Ю. Шевченко^{5,6}, Л.С. Трейвиш², Е.В. Телина²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Димитрова, д. 7

³ Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 80

⁴ Центр семейной медицины «Алмита»; 630132, Россия, Новосибирск, ул. Железнодорожная, д. 12/1, оф. 6

⁵ Городская больница №3; 630056, Россия, Новосибирск, ул. Мухачева, д. 5/4

⁶ Центры семейной медицины «Здравица»; 630008, Россия, Новосибирск, ул. Шевченко, д. 31а

Резюме

Введение. Инфекции мочевыводящих путей являются вторым наиболее распространенным типом бактериальных инфекций во всем мире. Лечение больных хроническим (рецидивирующим) циститом все еще представляет проблему и требует индивидуального подхода.

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии обострения хронического цистита.

Материалы и методы. В открытое сравнительное двунаправленное исследование были включены 65 пациенток в возрасте от 18 до 48 лет. Все пациентки получали антибактериальную терапию по поводу обострения хронического цистита в соответствии с клиническими рекомендациями «Цистит у женщин». По ее завершении группа сравнения (35 пациенток) никаких препаратов не принимала, а 30 пациенткам основной группы назначили биологически активную добавку Цистениум II по одной рассасывающейся таблетке 2 раза в день в течение 2 нед. Обследование включало оценку жалоб по шкале симптомов острого цистита Acute Cystitis Symptom Score (ACSS), общий анализ мочи и посев мочи на микрофлору. Эффективность лечения оценивали по окончании приема антибактериальных препаратов и через 2 нед.

Результаты. По завершении антибактериальной терапии ни в одном случае не было достигнуто полного излечения (нормализация анализов мочи, отсутствие роста патогенной микрофлоры, отсутствие жалоб). На втором визите в обеих группах отмечено статистически значимое снижение баллов по шкале ACSS. В течение последующих двух недель симптоматика в группе сравнения не изменилась ($p > 0,05$), а в основной группе сумма баллов продолжала уменьшаться, достигнув в среднем $3,62 \pm 0,42$, что 5,5 раза меньше исходного и почти в 3 раза меньше суммы баллов по окончании антибактериальной терапии ($p < 0,05$). Динамика лейкоцитурии и бактериурии также была более выражена в основной группе.

Заключение. После антибактериальной терапии по поводу рецидива хронического (рецидивирующего) цистита, как правило, имеются остаточные явления, которые нельзя расценить как проявления активного заболевания, но они беспокоят пациентку. Проведение вторым этапом двухнедельного курса патогенетического лечения комплексом, содержащим проантоцианидины *Vaccinium macrocarpon* типа А, витамин С и D-маннозу, позволяет повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: цистит, инфекции нижних мочевыводящих путей, лечение, экстракт клюквы, манноза, Цистениум II

Для цитирования: Кульчавеня ЕВ, Холтобин ДП, Брижатюк ЕВ, Шевченко СЮ, Трейвиш ЛС, Телина ЕВ. Рецидивирующий цистит: как достичь совершенства в лечении? *Медицинский совет*. 2024;18(4):84–91. <https://doi.org/10.21518/ms2024-101>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Recurrent cystitis: how to achieve perfection in treatment?

Ekaterina V. Kulchavenya^{1,2✉}, urotub@yandex.ru, Denis P. Kholto bin^{2,3}, Elena V. Brizhatyuk⁴, Sergey Yu. Shevchenko^{5,6}, Lyubov S. Treyvish², Elena V. Telina²

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dimitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia

³ Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

⁴ Family Medicine Center "Almita"; 12/1, Office 6, Zheleznodorozhnaya St., Novosibirsk, 630132, Russia

⁵ City Hospital No. 3; 5/4, Mukhachev St., Novosibirsk, 630056, Russia

⁶ Family Medicine Centers "Zdravitsa"; 31A, Shevchenko St., Novosibirsk, 630008, Russia

Abstract

Introduction. Urinary tract infections are the second most common type of bacterial infections worldwide. Treatment of patients with chronic (recurrent) cystitis remains challenging and requires an individual approach.

Aim. To assess the efficacy of combined therapy for exacerbation of chronic cystitis.

Materials and methods. A total of 65 women aged 18–48 years were enrolled in an open comparative bidirectional study. All participants received antibacterial therapy for exacerbation of chronic cystitis in accordance with the clinical guidelines for the

treatment of cystitis in women. After the therapy was completed, the comparison group (35 patients) did not receive any drugs, whereas 30 patients from the treatment group were prescribed Cystenium II biologically active dietary supplement at a dose of 1 orally disintegrating tablet twice daily for 2 weeks. The examination included a measurement of the severity of complaints using the Acute Cystitis Symptom Score (ACSS), a clinical urinalysis and urine culture + sensitivity test. The efficacy of treatment was assessed following completion of antibiotic therapy and two weeks after the therapy.

Results. After finishing antibiotic treatment, no patient has achieved full recovery (improvement of urinalyses, no growth of pathogenic microbial flora, no complaints). Both groups showed statistically significant decreases in ACSS scores on Visit 2. Over the following two weeks, the symptoms in the comparison group did not change ($p > 0.05$), and in the treatment group the sum of scores continued to decrease, reaching an average of 3.62 ± 0.42 , which is 5.5 times less than the baseline level and almost 3 times less than the sum of scores following completion of antibacterial therapy ($p < 0.05$). The positive changes in leukocyturia and bacteriuria were also more pronounced in the treatment group.

Conclusion. After completion of antibiotic therapy for relapse of chronic (recurrent) cystitis, the patients usually have residual effects that cannot be regarded as presentations of an active disease, but they disturb patients. A two-week course of pathogenetic therapy with a combination drug containing A-type *Vaccinium macrocarpon* proanthocyanidins, vitamin C and D-mannose to be received as the second step can increase the efficacy of treatment.

Keywords: cystitis, lower urinary tract infections, treatment, cranberry extract, mannose, Cystenium II

For citation: Kulchavenya EV, Kholobin DP, Brizhatyuk EV, Shevchenko SYu, Treyvish LS, Telina EV. Recurrent cystitis: how to achieve perfection in treatment? *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(4):84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-101>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются вторым наиболее распространенным типом бактериальных инфекций во всем мире после отита [1]. Пожизненный риск приобретения симптоматических ИМП составляет около 12% у мужчин и 50% у женщин, при этом частота рецидивов через 6 мес. составляет около 40% [2]. Примерно у 20–30% молодых женщин наблюдаются рецидивирующие ИМП, причем рецидивы возникают даже после интенсивного антибактериального лечения и эрадикации возбудителя [3]. Если острый неосложненный цистит не вызывает особых затруднений в лечении и даже может самопроизвольно купироваться без антибактериальной терапии, то лечение больных хроническим (рецидивирующим) циститом все еще представляет проблему и требует индивидуального подхода.

Закономерно растет интерес к методам альтернативного воздействия при цистите, одним из наиболее популярных является фитотерапия, в частности прием препаратов клюквы, которая обладает как противомикробными, так и антиадгезивными свойствами. Клюква является частью семейства вересковых и в природе растет на кислых болотах, полных торфяного мха, во влажных лесах. Клюква *Vaccinium macrocarpon* исторически использовалась для лечения ИМП. Информация о роли других родственников семейства клюквенных (клюква европейская – *Vaccinium oxococcus*, брусника – *Vaccinium vitis-idaea*, черника – *Vaccinium myrtillus*) ограничена [4]. Клюква состоит из воды (88%), органических кислот (включая салицилат), фруктозы, витамина С (высокий уровень, т. е. 200 мг на 1 кг свежих ягод), флавоноидов, антоцианидинов, катехинов и тритерпеноидов. Антоцианидины и проантоцианидины (ПАЦ) представляют собой танины (стабильные полифенолы), обнаруженные только в ягодах *V. macrocarpon* и функционирующие как естественная защитная система растений против микробов. Эти

природные вещества вызывают повреждение бактериальной оболочки, препятствуют размножению бактерий на эпителии МП [5]. ПАЦ типа А обладают наибольшей активностью и доказанно уменьшают риск ИМП [6]. Получены данные о противовоспалительных и антиоксидантных эффектах клюквы, а также показана ее способность нормализовать микробиоту кишечника [7].

Цель – оценить эффективность комбинированной терапии обострения хронического цистита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое сравнительное проспективное исследование были включены 65 пациенток в возрасте от 18 до 48 лет, в среднем $34,2 \pm 5,6$ года. У всех было диагностировано обострение хронического цистита. Длительность заболевания колебалась от 2 до 14 лет, в среднем составив $6,8 \pm 3,4$ года. Частота рецидивов варьировала от 4 до 9 ежегодно, в среднем – $5,8 \pm 2,3$ года.

Критерии включения:

- женский пол;
- диагноз «хронический (рецидивирующий) цистит в стадии обострения»;
- возраст от 18 до 50 лет.

Критерии исключения:

- возраст до 18 и старше 50 лет;
- наличие явных осложняющих факторов;
- гинекологические операции в анамнезе;
- беременность;
- сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- интеркуррентные инфекционные заболевания (острые или хронические в стадии обострения).

Все пациентки получали стандартную антибактериальную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями «Цистит у женщин» [8]. По завершении первого этапа лечения пациентки были распределены в две

группы: основную группу (ОГ) – 30 пациенток и группу сравнения (ГС) – 35 пациенток. Пациенткам ГС рекомендовали диету, соблюдение режима мочеиспускания, санитарно-гигиенических норм, режима труда и отдыха. Пациенткам ОГ назначили биологически активную добавку (БАД) Цистениум II по одной рассасывающейся таблетке 2 раза в день в течение 2 нед.

Пациентки приходили на три визита. На первом визите проводили сбор анамнеза, оценку физикальных данных и выполняли комплекс обследований, включающий заполнение русскоязычной версии шкалы симптомов острого цистита Acute Cystitis Symptom Score (ACSS), общий анализ мочи и посев мочи на микрофлору.

Несмотря на то что шкала ACSS разработана для оценки симптомов острого цистита, мы сочли возможным использовать ее в настоящем исследовании, так как, по сути, симптомы острого цистита и обострения хронического идентичны. Антибактериальную терапию назначали как эмпирическую, не дожидаясь получения результатов микробиологического исследования: фосфомицин 3,0 г однократно или препарат нитрофуранового ряда (фуразидин, нифурател) по 100 мг 2 раза в день в течение 5 дней. На второй визит все пациентки приходили на 6-й день, вновь заполняли шкалу симптомов ACSS и сдавали мочу для лабораторного и микробиологического исследования. На третий визит все пациентки приходили через 2 нед. Пациентки ГС в течение этого времени получали согласно клиническим рекомендациям поведенческую терапию (им рекомендовали диету с исключением соленой, острой, раздражающей пищи (стол №10); питье, достаточное для поддержания диуреза, – 2000–2500 мл (после разрешения дизурии). Пациентки ОГ дополнительно в течение 2 нед. принимали БАД Цистениум II по 1 таблетке 2 раза в день. Контрольное обследование было аналогичным.

Статистический анализ. Полученные в ходе исследования результаты были статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007, Biostat 2009. Из элементов описательной статистики вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку среднего (m), число наблюдений (n) – для количественных признаков; долю пациентов в процентах с тем или иным показателем – для качественных. Статистическая значимость различий количественных признаков была оценена с использованием непараметрических (критерии Манна – Уитни и Уилкоксона) и параметрических (t -критерий Стьюдента) методов. При этом статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки получали стандартную антибактериальную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями «Цистит у женщин» [8], однако по ее завершении ни в одном случае не было достигнуто полного излечения (нормализация анализов мочи, отсутствие роста патогенной микрофлоры, отсутствие жалоб), что, впрочем, закономерно для хронического течения заболевания. У всех наблюдались остаточные явления, которые не позволяли интерпретировать их как активное заболевание (сумма баллов по шкале ACSS менее 6, число лейкоцитов в общем анализе мочи 10 и менее, нет роста флоры в диагностически значимом титре в моче), однако поддерживали высокий преморбидный фон и увеличивали риск рецидива.

На втором визите в обеих группах отмечено статистически значимое снижение как баллов, отражающих выраженность типичных симптомов по шкале ACSS, так и качества жизни, соответственно, в 2 раза снизилась сумма баллов как в ОГ, так и в ГС. Однако если в течение следующих 2 нед. скудная симптоматика в ГС практически не изменилась ($p > 0,05$), то у пациенток, получавших БАД Цистениум II, сумма баллов продолжала уменьшаться, достигнув в среднем $3,62 \pm 0,42$, что в 5,5 раза меньше исходного и почти в 3 раза меньше суммы баллов по окончании антибактериальной терапии ($p < 0,05$). Сравнительная динамика выраженности симптомов представлена в *табл. 1*.

По завершении антибактериальной терапии уменьшение числа лейкоцитов в моче ниже диагностического предела (10 клеток в поле зрения) было достигнуто у всех пациенток в обеих группах, в среднем лейкоцитурия в ГС составила $8,7 \pm 0,2$ и в ОГ – $8,2 \pm 0,4$, $p > 0,05$. Через 2 нед. отмечено статистически значимое превосходство ОГ по этому параметру: лейкоцитурия в ГС снизилась до $7,1 \pm 0,5$ ($p > 0,05$), а в группе пациенток, получавших Цистениум II, – до $4,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Исходный спектр уропатогенов представлен на *рисунке*.

Бактериурия была представлена достаточно широким спектром уропатогенов, однако преобладала *Escherichia coli*. Резистентность к 1–5 антибактериальным препаратам была отмечена у всех изолятов, однако к фосфомицину и нитрофуранам чувствительность микроорганизмов была сохранена, что не потребовало коррекции эмпирической терапии. Несмотря на это, полная эрадикация возбудителя в результате антибактериальной терапии была достигнута лишь в половине случаев: у 18 (51,4%) пациенток ГС и у 15 (50,0%) пациенток в ОГ ($p > 0,05$); у остальных

● **Таблица 1.** Динамика баллов в группах по шкале симптомов ACSS ($n = 65$)

● **Table 1.** Changes in ACSS scores in the groups ($n = 65$)

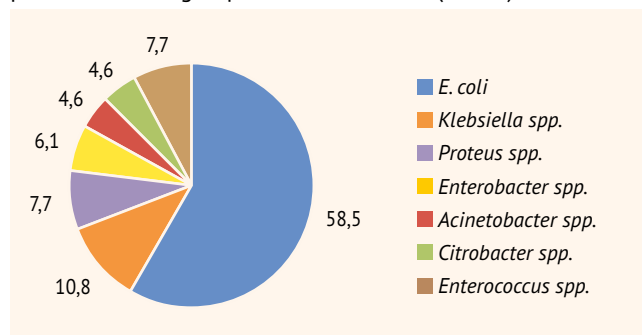
Группа	Типичные симптомы			Качество жизни			Сумма баллов		
	Визит 0/1	Визит 2	Визит 3	Визит 0/1	Визит 2	Визит 3	Визит 0/1	Визит 2	Визит 3
Основная ($n = 30$)	$12,47 \pm 0,55$	$5,96 \pm 0,17$	$2,18 \pm 0,06^{*1}$	$7,57 \pm 0,22$	$3,74 \pm 0,22$	$1,44 \pm 0,23^{*1}$	$20,04 \pm 0,47$	$9,7 \pm 0,32$	$3,62 \pm 0,42^{*1}$
Сравнения ($n = 35$)	$12,98 \pm 0,64$	$6,16 \pm 0,33$	$5,27 \pm 0,23^{*1}$	$7,39 \pm 0,31$	$3,86 \pm 0,41$	$3,27 \pm 0,38^{*1}$	$20,37 \pm 0,51$	$10,02 \pm 0,24$	$8,97 \pm 0,37^{*1}$

* Различие статистически значимо при сравнении исходных и финальных показателей в группе.

¹ Различие статистически значимо при сравнении финальных показателей между группами сравнения и основной.

● **Рисунок.** Спектр патогенной микрофлоры, выявленной у пациенток обеих групп до лечения (n = 65)

● **Figure.** Spectrum of pathogenic microflora identified in patients of both groups before treatment (n = 65)



по-прежнему получила рост микрофлора в титре преимущественно 10^2 КОЕ/мл. Двухнедельный прием БАД Цистениум II улучшил картину в ОГ, в то время как в ГС существенной динамики не отмечалось (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В принципе моча нестерильна, в ней всегда присутствует то или иное количество различных микроорганизмов [9–11]. Кишечная палочка является комменсалом, она жизненно необходима организму человека, пока живет в кишечнике. Только *E. coli*, обладающая факторами вирулентности (УРЕС), среди которых на первом месте стоит способность к адгезии к уротелию, вызывает ИМП [12]. Способность *E. coli* к адгезии опосредуется через белок адгезин, который может быть в форме пилей или фимбрий. Пили – это небольшие нити, которые позволяют бактериям прикрепляться к ткани хозяина; эти белки могут быть либо устойчивыми, либо чувствительными к D-маннозе. Адгезию бактерий к уротелию обеспечивают так называемые пили 1-го типа, чувствительные к D-маннозе. Более вирулентные штаммы *E. coli*, выделенные от пациентов с пиелонефритом и рецидивирующими инфекциями мочевых путей, имеют другие типы фимбрий, в частности р-фимбрий (фимбрий пиелонефрита). Эти фимбрий связываются с гликофинголипидами двойной липидной мембраны почечных клеток, что облегчает инвазию микробов в почечную паренхиму [4].

Развитие ИМП происходит в три этапа: микробная колонизация, прикрепление бактерий к рецепторам уроэпителия и инвазия клеток МП. Колонизация МП и последующее попадание возбудителя в мочевой пузырь, вызывающее цистит, обеспечиваются восходящим путем

● **Таблица 2.** Сравнительная динамика бактериурии (n = 65), n/%

● **Table 2.** Comparative analysis of changes in bacteriuria (n = 65), n/%

Группа	Визит 0/1	Визит 2	Визит 3
Основная (n = 30)	30/100	15/50,0	7/23,3***
Сравнения (n = 35)	35/100	18/51,4	14/40,0*

* Различие статистически значимо при сравнении исходных и финальных показателей в группе.

** Различие статистически значимо при сравнении финальных показателей между группами.

распространения инфекции. При отсутствии лечения и нарушении пассажа мочи уропатогены могут подняться по мочеточникам к почкам и вызвать острый пиелонефрит. Следующим этапом является прикрепление микроорганизмов к уротелию, опосредованное адгезинами, что позволяет патогенам противостоять гидродинамическому потоку мочи [13]. Таким образом, уропатогены, такие как *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus saprophyticus*, обладают способностью непосредственно присоединяться к эпителию мочевого пузыря, вызывая неосложненные ИМП. Осложненные ИМП возникают, когда бактерии, преимущественно *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus spp.*, прикрепляются к катетеру, камню в почках или удерживаются в МП из-за физической обструкции [14, 15].

Попав в клетки мочевого пузыря, патогены интернализируются, размножаются и вызывают воспалительную реакцию. Установлено, что уропатогенные штаммы *E. coli* (УРЕС) могут проникать внутрь клеток мочевого пузыря и формировать так называемые внутриклеточные бактериальные сообщества. Именно эти персисторы в значительной степени ответственны за реактивацию инфекционно-воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря [16]. Кроме того, уропатогены могут образовывать биопленки, что снижает эффективность противомикробного лечения и еще больше усиливает адгезию. Когда ресурсы биопленки исчерпаны, зрелые бактерии отделяются и могут колонизировать новую поверхность, чтобы повторить цикл [17].

Препараты клюквы предотвращают адгезию пилей 1-го типа и р-фимбрий (особенно *E. coli*) к уротелию [4]. Противоадгезивная способность клюквы опосредуется двумя ее компонентами – фруктозой, которая ингибирует прикрепление пилей 1-го типа, и ПАЦ, который ингибирует прикрепление р-фимбрий [18]. Другим механизмом активности клюквы является снижение экспрессии р-фимбрий в *E. coli* за счет изменения конформации поверхностных молекул, что было продемонстрировано в эксперименте *in vitro* [4].

Клинические исследования показали, что ежедневный прием 240–300 мл коктейля из клюквенного сока могут предотвратить 50% рецидивов ИМП и снизить бактериурию [19–21]. Исследование *ex vivo* по изучению мочи человека после употребления коктейля из клюквенного сока подтвердило, что прием клюквы 2 раза в день может обеспечить дополнительную защиту в течение 24 ч [22]. Важно учитывать, что экстракт сушеной клюквы теряет витамины и полезные вещества под воздействием света, тепла или холода. Однако добавление витаминов С и Е оказывает стабилизирующее влияние [23].

Кокрейновский обзор, включающий 50 рандомизированных клинических исследований и 8857 участников, установил, что продукты из клюквы снижали риск симптоматических ИМП с бактериурией у женщин с рецидивирующими ИМП (8 исследований, 1555 участников), детей (5 исследований, 504 участника) и людей с риском развития ИМП после хирургического вмешательства (6 исследований, 1434 участника) [24]. В. Foxman et al. [25] доказали, что среди женщин, перенесших плановые

гинекологические операции с катетеризацией мочевого пузыря, использование капсул с экстрактом клюквы в послеоперационном периоде снизило частоту ИМП вдвое.

Механизмы профилактического эффекта употребления клюквы против ИМП не до конца ясны, однако было предложено несколько основных гипотез. Так, утверждается, что полифенолы клюквы действуют в фазе адгезии бактерий к уроэпителиальным клеткам, отключая или ингибируя прикрепление UPEC и, следовательно, предотвращая бактериальную колонизацию и прогрессирование ИМП [1]. Была обнаружена положительная корреляция между антиадгезивной способностью мочи и содержанием белка Тамма – Хорсфолла (ТНР), который является механизмом неспецифической защиты [26]. Авторы пришли к выводу, что антиадгезивный эффект клюквы может быть связан не только с прямым ингибированием бактериальных адгезинов ее метаболитами, но и с индукцией антиадгезионного ТНР в почках. Таким образом, установлен двунаправленный эффект: экстракт клюквы стимулирует врожденную иммунную защиту почек за счет повышенной секреции ТНР; также доказано прямое ингибирование адгезии бактерий к клеткам-хозяевам, независимое от ТНР [27].

В настоящем исследовании в качестве патогенетического метода воздействия был использован прием БАД Цистениум II по таблетке 2 раза в день в течение 2 нед., что обеспечило поступление в организм 120 мг витаминов С, 72 мг ПАЦ клюквы типа А и 900 мг D-маннозы.

Мы анализировали альтернативные виды терапии рецидивирующего цистита у женщин в постменопаузе [28]. Одним из популярных методов, поддерживаемых как отечественными, так и зарубежными руководствами, является назначение D-маннозы. Считается, что D-манноза эффективна для профилактики ИМП за счет конкурентного ингибирования прикрепления бактерий к уротелиальным клеткам за счет связывания фимбрий 1-го типа [29]. D-манноза не влияет на уropатогены бактерицидно или бактериостатически, механизм ее действия иной. Она способствует образованию комплекса «D-манноза – бактерии», что не позволяет микроорганизмам прикрепиться к уротелию и сформировать биопленку и облегчает вымывание бактерий в процессе мочеиспускания, а также профилактирует переход микробной клетки в персистирующее состояние [30]. S.M. Lenger et al. проанализировали 776 источников по применению D-маннозы с целью профилактики рецидивов ИМП. Авторы отметили существенные различия в дозировке и кратности приема: от 420 мг ежедневно 1 раз в день до 2 г 3 раза в день, продолжительность терапии также колебалась. Независимо от этого, обнаружили, что D-манноза защищает от рецидивов ИМП (по сравнению с плацебо) у женщин в постменопаузе, возможно, с такой же эффективностью, как и антибиотикопрофилактика [31].

Есть работы, показывающие, что назначение D-маннозы при ИМП как монотерапии недостаточно, однако одновременный прием экстракта клюквы повышает эффективность лечения. Клюква более эффективна в предотвращении окислительного стресса, вызванного UPEC,

и экспрессии провоспалительных цитокинов. Оптимальная продолжительность действия компонентов составляет 6 ч, поэтому приема препарата только 1 раз в день может оказаться недостаточно для достижения эффекта, наиболее эффективно назначение 2 раза в день [32]. Другими авторами также получено подтверждение эффективности Цистениума II. Отмечена высокая терапевтическая эффективность БАД Цистениум II, составившая 81,8% у беременных с острым и обострением рецидивирующего цистита и 75% у беременных с бессимптомной бактериурией (ББ), контрольная группа продемонстрировала эффективность 68,7%. Показана хорошая переносимость БАД Цистениум II в комплексном лечении цистита у беременных. Рецидивы ИМП у беременных, принимавших Цистениум II, развивались в 2,5–3 раза реже, чем в группе контроля [33].

В исследование, проведенное Н.А. Нашивочниковой и В.Н. Крупным, были включены 62 женщины в возрасте 18–42 лет, страдающие рецидивирующим циститом. Пациентки были рандомизированы в 2 равные группы, одна из которых (контрольная) получала только антибактериальную терапию, а вторая (основная) дополнительно принимала БАД Цистениум II. Контрольное обследование через 4 мес. показало статистически значимое превосходство группы Цистениума II, в которой сохранялся достигнутый результат у 90% пациенток, в то время как в контрольной группе – лишь у 68,8% [34]. Также приводят данные о лечении 65 беременных с ИМП: 22 пациентки с острым / обострением хронического цистита и 20 беременных с ББ наряду с фосфомицином трометамолом 3 г принимали БАД Цистениум II по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2 нед. Контрольную группу составили 23 беременные с аналогичными ИМП, у которых ограничились антибактериальной терапией. Эрадикация уropатогенов через 14 дней была достигнута у 77,3% пациенток с циститом, у 70% пациенток с ББ и 61% пациенток группы контроля. В целом терапевтическая эффективность у беременных с циститом составила 81,9 и 90% – у беременных с ББ, в то время как в контроле – всего 56,5% [35]. Изучали течение ББ у 144 беременных: 72 получали амоксициллин + клавуланат и 72 – цефиксим. Каждая группа была разделена на две подгруппы (по 36 чел.): в подгруппах IA и IIA ограничились антибактериальной терапией, а в подгруппах IB и IIB беременным дополнительно назначили проантоцианиды клюквы типа А (экстракт плодов клюквы) в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой (витамин С). Оказалось, что наилучшие результаты наблюдались у женщин, получавших цефиксим с проантоцианидами типа А в комбинации с D-маннозой и аскорбиновой кислотой [36].

Применение БАД Цистениум II в комплексном лечении острого и обострения хронического пиелонефрита у детей позволило уменьшить количество повторных курсов антибактериальной терапии, снизить частоту перехода острого пиелонефрита в хроническое заболевание [37].

Проведя обзор литературы, С.В. Котов и Р.А. Перов [38] подчеркивают, что БАД Цистениум II служит хорошей альтернативой в качестве лечения острого неосложненного

цистита, а также может быть рекомендован для профилактики рецидивирующих ИМП. Авторы отметили, что компоненты Цистениума II снижают активность воспаления при острых ИМП и уменьшают длительность и тяжесть рецидивов. Профиль безопасности позволяет применять БАД Цистениум II у детей, начиная с 7 лет, и беременным на любом сроке гестации.

Необходимо стремиться к полной нормализации анализов мочи и прекращению жалоб у пациенток, завершивших комплексную терапию по поводу острого (обострения хронического) цистита; упорное течение заболевания может не только свидетельствовать о мультирезистентности патогенной микрофлоры, но и быть признаком урогенитального туберкулеза, скрывающегося под маской ИМП [39, 40].

В настоящем исследовании мы анализировали типичные группы пациентов, выявленный уропатоген у большинства из них также был типичным: рост *E. coli* был получен в 58% случаев. Логично было ожидать отличных результатов по завершении стандартной антибактериальной терапии, и по формальным признакам эффективность была высока. Однако субъективно пациентки не были полностью удовлетворены, качество жизни составило после лечения в среднем $3,86 \pm 0,41$ балла в ГС и $3,74 \pm 0,22$ балла – в ОГ.

Присутствовала умеренная лейкоцитурия, в половине случаев – бактериурия в титре преимущественно 10^2 КОЕ/мл. Имеющиеся остаточные явления побудили нас провести двухнедельный курс комплексным БАД, включающим ПАЦ типа А, D-маннозу и витамин С.

Назначение двухнедельного курса препарата Цистениум II позволило статистически значимо улучшить качество жизни пациенток ОГ согласно оценке баллов качества жизни по шкале ACSS (табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибактериальная терапия по поводу рецидива хронического (рецидивирующего) цистита, как правило, не приводит к полному излечению, сохраняются те или иные остаточные явления, которые нельзя расценить как проявления активного заболевания, но они беспокоят пациентку. Проведение вторым этапом двухнедельного курса патогенетического лечения комплексом, содержащим проантоцианидины *V. macrocarpon* типа А, витамина С и D-маннозу, позволяет повысить эффективность лечения.



Поступила / Received 29.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2024

Принята в печать / Accepted 26.02.2024

Список литературы / References

- González de Llano D, Liu H, Khoo C, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Some New Findings Regarding the Antiadhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Bacteria. *J Agric Food Chem*. 2019;67(8):2166–2174. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05625>.
- Sivick KE, Mobley HL. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract. *Infect Immun*. 2010;78(2):568–585. <https://doi.org/10.1128/IAI.01000-09>.
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):e22–e121. <https://doi.org/10.1093/cid/cit278>.
- Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):661–668. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)18](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(06)18).
- Zhao S, Liu H, Gu L. American cranberries and health benefits – an evolving story of 25 years. *J Sci Food Agric*. 2020;100(14):5111–5116. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8882>.
- Occhipinti A, Germano A, Maffei ME. Prevention of Urinary Tract Infection with Oximacro, A Cranberry Extract with a High Content of A-Type Proanthocyanidins: A Pre-Clinical Double-Blind Controlled Study. *Urol J*. 2016;13(2):2640–2649. <https://doi.org/10.22037/uj.v13i2.3190>.
- De Almeida Alvarenga L, Borges NA, Moreira LSG, Resende Teixeira KT, Carraro-Eduardo JC, Dai L et al. Cranberries – potential benefits in patients with chronic kidney disease. *Food Funct*. 2019;10(6):3103–3112. <https://doi.org/10.1039/c9fo00375d>.
- Перепанова ТС, Сняжкова ЛА, Локшин КЛ. Цистит у женщин: клинические рекомендации. М.; 2021. 35 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/14_2.
- Коган МИ, Набока ЮЛ, Ибишев ХС, Гудима ИА. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине. *Урология*. 2014;(5):48–52. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/archive/article/30323>.
- Kogan MI, Naboka YuL, Ibishev KS, Gudima IA. Unsterile urine in health human – new paradigm in medicine. *Urologiya*. 2014;(5):48–52. (In Russ.) Available at: <https://urologyjournal.ru/archive/article/30323>.
- Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015;12(2):81–90. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.361>.
- Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012>.
- Alam Parvez S, Rahman D. Virulence Factors of Uropathogenic *E. coli*. In: Behzadi P (ed.). *Microbiology of Urinary Tract Infections – Microbial Agents and Predisposing Factors*. IntechOpen; 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79557>.
- Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):704–712. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.777>.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
- González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules*. 2020;25(15):3523. <https://doi.org/10.3390/molecules25153523>.
- Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens*. 2016;5(2):36. <https://doi.org/10.3390/pathogens5020036>.
- Jagannathan V, Viswanathan P. Proanthocyanidins – will they effectively restrain conspicuous bacterial strains devolving on urinary tract infection? *J Basic Microbiol*. 2018;58(7):567–578. <https://doi.org/10.1002/jbm.201800131>.
- Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod*. 2000;63(9):1225–1228. <https://doi.org/10.1021/np000128u>.
- Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol*. 2007;177(6):2357–2360. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.114>.
- Di Martino P, Agniet R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P, Botto H. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol*. 2006;24(1):21–27. <https://doi.org/10.1007/s00345-005-0045-z>.
- Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(6):732–737. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700038>.
- Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA*. 2002;287(23):3082–3083. <https://doi.org/10.1001/jama.287.23.3082>.
- Bononi M, Tateo F. Stabilization of cranberry anthocyanins in nutraceutical capsules. *Int J Food Sci Nutr*. 2007;58(2):142–149. <https://doi.org/10.1080/09637480601154061>.

24. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD001321. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub6>.
25. Foxman B, Cronenwett AE, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(2):194.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.003>.
26. Scharf B, Schmidt TJ, Rabbani S, Stork C, Dobrindt U, Sendker J et al. Antiadhesive natural products against uropathogenic *E. coli*: What can we learn from cranberry extract? *J Ethnopharmacol*. 2020;257:112889. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112889>.
27. Scharf B, Sendker J, Dobrindt U, Hensel A. Influence of Cranberry Extract on Tamm-Horsfall Protein in Human Urine and its Antiadhesive Activity Against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Planta Med*. 2019;85(2):126–138. <https://doi.org/10.1055/a-0755-7801>.
28. Кульчаева ЕВ, Трейвиш ЛС, Телина ЕВ. Альтернативные виды терапии рецидивирующего цистита у женщин в менопаузе. *Медицинский совет*. 2022;(14):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-164-170>.
29. Kulchavenya EV, Treyvish LS, Telina EV. Alternative therapies for recurrent cystitis in menopausal women. *Meditinskiy Sovet*. 2022;(14):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-164-170>.
30. Sharon N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760(4):527–537. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.12.008>.
31. Feenstra T, Thøgersen MS, Wieser E, Peschel A, Ball MJ, Brandes R et al. Adhesion of *Escherichia coli* under flow conditions reveals potential novel effects of FimH mutations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(3):467–478. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2820-8>.
32. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):265.e1–265.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.048>.
33. Konesan J, Wang J, Moore KH, Mansfield KJ, Liu L. Cranberry, but not D-mannose and ibuprofen, prevents against uropathogenic *Escherichia coli*-induced cell damage and cell death in MDCK cells. *Front Microbiol*. 2023;14:1319785. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1319785>.
34. Нашивочникова НА, Леанович ВЕ. Опыт применения растительных препаратов в комплексном лечении неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у беременных. *Урология*. 2020;(5):33–36. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.33-36>.
35. Nashivochnikova NA, Leanovich VE. Experience in the use of herbal preparations for the complex treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in pregnant women. *Urologia*. 2020;(5):33–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.5.33-36>.
36. Нашивочникова НА, Крупин ВН. Профилактика рецидивов острого цистита. *РМЖ*. 2017;(8):503–505. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Profilaktika_recidivov_ostrogo_cistita/.
37. Nashivochnikova NA, Krupin VN. Prevention of recurrence of acute cystitis. *RMJ*. 2017;(8):503–505. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Profilaktika_recidivov_ostrogo_cistita/.
38. Нашивочникова НА, Крупин ВН, Леанович ВЕ. Особенности профилактики и лечения неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у беременных. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(2):119–123. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-119-123>.
39. Nashivochnikova NA, Krupin VN, Leanovich VE. Prevention and treatment of non-complicated infections of the lower urinary tract in pregnant women. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):119–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-119-123>.
40. Кравченко ЕН, Кукулина ЛВ. Бессимптомная бактериурия беременных: оценка эффективности лечения. *Женская клиника*. 2022;(2):43–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rddiui>.
41. Kravchenko EN, Kuklina LV. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: evaluation of the effectiveness of treatment. *Women's Clinic*. 2022;(2):10–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rddiui>.
42. Нашивочникова НА, Леанович ВЕ. Клинико-патогенетические аспекты лечения и профилактики пиелонефрита у детей. *Урология*. 2022;(6):97–104. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.6.97-104>.
43. Nashivochnikova NA, Leanovich VE. Clinical and pathogenetic aspects of the treatment and prevention of pyelonephritis in children. *Urologia*. 2022;(6):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2022.6.97-104>.
44. Котов СВ, Перов РА. Комбинированная профилактика рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей у детей и беременных. *Урология*. 2020;(2):122–126. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.122-126>.
45. Kotov SV, Perov RA. Combined prophylaxis of recurrent lower urinary tract infections in children and pregnant women. *Urologia*. 2020;(2):122–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.122-126>.
46. Кульчаева ЕВ. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008;85(9):16–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mwdfll>.
47. Kulchavenya EV. Control of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases Problems*. 2008;85(9):16–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mwdfll>.
48. Kulchavenya E, Kholtohin D, Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. *World J Urol*. 2020;38(1):89–94. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02767-x>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Кульчаева

Написание текста – Е.В. Кульчаева

Сбор и обработка материала – Е.В. Брижатюк, Л.С. Трейвиш, С.Ю. Шевченко

Обзор литературы – Д.П. Холтобин

Анализ материала – Е.В. Телина

Редактирование – Е.В. Кульчаева

Contribution of authors:

Study concept and design – Ekaterina V. Kulchavenya

Text development – Ekaterina V. Kulchavenya

Collection and processing of material – Elena V. Brizhatyuk, Lyubov S. Treyvish, Sergey Yu. Shevchenko

Literature review – Denis P. Kholtohin

Material analysis – Elena V. Telina

Editing – Ekaterina V. Kulchavenya

Информация об авторах:

Кульчаева Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиопульмонологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; научный руководитель отдела урологии, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Димитрова, д. 7; <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>; urotub@yandex.ru

Холтобин Денис Петрович, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; заведующий урологическим отделением, руководитель клиники урологии, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Димитрова, д. 7; <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>; urology-avicenna@mail.ru

Брижатюк Елена Владимировна, к.м.н., врач-уролог, Центр семейной медицины «Алмита»; 630132, Россия, Новосибирск, ул. Железнодорожная, д. 12/1, оф. 6; <https://orcid.org/0000-0002-2697-4001>; elena.brizhatyuk@yandex.ru

Шевченко Сергей Юрьевич, к.м.н., заместитель главного врача, Городская больница №3; 630056, Россия, Новосибирск, ул. Мухачева, д. 5/4; врач-уролог высшей категории, Центры семейной медицины «Здравица»; 630008, Россия, Новосибирск, ул. Шевченко, д. 31а; <https://orcid.org/0000-0001-5013-2667>; shvchenko_s@list.ru

Трейвиш Любовь Степановна, к.м.н., заведующий акушерско-гинекологическим отделом, врач – акушер-гинеколог, детский гинеколог, гинеколог-эндокринолог, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Димитрова, д. 7; <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>; ms.lubov_tr@mail.ru

Телина Елена Владимировна, главный врач, генеральный директор, врач – акушер-гинеколог, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Димитрова, д. 7; urology-avicenna@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kulchavenya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Scientific Director of the Department of Urology, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dimitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>; urotub@yandex.ru

Denis P. Kholtozin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Andrology with a Course of Additional Professional Training, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; Head of the Urology Department, Head of the Urology Clinic, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dimitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>; urology-avicenna@mail.ru

Elena V. Brizhatyuk, Cand. Sci. (Med.), Urologist, Family Medicine Center "Almita"; 12/1, Office 6, Zheleznodorozhnaya St., Novosibirsk, 630132, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2697-4001>; elena.brizhatyuk@yandex.ru

Sergey Yu. Shevchenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, City Hospital No. 3; 5/4, Mukhachev St., Novosibirsk, 630056, Russia; Urologist of the Highest Category, Family Medicine Centers "Zdravitsa"; 31A, Shevchenko St., Novosibirsk, 630008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5013-2667>; shvchenko_s@list.ru

Lyubov S. Treyvish, Cand. Sci. (Med.), Head of the Obstetrics and Gynecology Department, Obstetrician-Gynecologist, Pediatric Gynecologist, Gynecologist-Endocrinologist, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dimitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>; ms.lubov_tr@mail.ru

Elena V. Telina, Chief Physician, General Director, Obstetrician-Gynecologist, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dimitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; urology-avicenna@mail.ru

Дефицит железа у беременной: влияние на нервно-психическое развитие у потомства

А.В. Соловьева✉, <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Е.Ю. Алейникова, <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>, ketall@mail.ru

М.А. Спицына, <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>, lotyрева31@gmail.com

К.А. Гуленкова, <https://orcid.org/0000-0003-1362-2979>, oneil98@mail.ru

А.М. Джафарова, <https://orcid.org/0009-0004-2401-632X>, dzhafarova_ayana@mail.ru

Медицинский институт Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

Резюме

Все больше данных указывает на то, что неблагоприятные факторы во внутриутробном и раннем возрасте у детей могут оказывать длительное воздействие на физиологическое и психическое здоровье не только в детстве, но и во взрослом возрасте. Дефицит микроэлементов, и в частности дефицит железа, – один из наиболее значимых факторов. Цель работы – на основании литературных данных определить влияние дефицита железа у беременной на нервно-психическое развитие младенцев, а также определить когарту беременных, нуждающихся в назначении добавок железа. Поиск проводился в MEDLINE (от PubMed), EMBASE (от OVID), Cochrane Library и ClinicalTrials.gov с 2010 г. до декабря 2023 г. без языковых ограничений. Были извлечены и систематизированы данные, связанные с уровнем железа у беременных и перинатальных исходов. Первичные исходы включали дефицит железа, сывороточный ферритин менее 15 мкг/л у беременных женщин, перинатальные исходы, развитие детей в младенчестве. Показатели сывороточного ферритина в пуповинной крови у новорожденных в сравнении с показателями сывороточного ферритина матерей. Добавки железа, влияние на перинатальные исходы. Ежедневный пероральный прием добавок железа во время беременности у женщин без железодефицитной анемии (ЖДА) и дефицита железа (ДЖ) снижает частоту железодефицитной анемии к сроку родов у женщины, уменьшает частоту дефицита железа у доношенных новорожденных и заболеваемость младенцев с низкой массой тела при рождении. Добавки железа во время беременности и в послеродовом периоде – стратегия своевременного восполнения ДЖ и предотвращения ЖДА – снижают церебральный дефицит железа у плода и новорожденного. Отсутствие побочных эффектов, высокая биодоступность, усиленная аскорбиновой кислотой, делают возможным применение SunActive®Fe Боноферлат в качестве ежедневной добавки беременным и кормящим женщинам согласно рекомендации ВОЗ.

Ключевые слова: беременность, добавки железа, железодефицитная анемия, сывороточный ферритин, плод, новорожденный, Боноферлат

Для цитирования: Соловьева АВ, Алейникова ЕЮ, Спицына МА, Гуленкова КА, Джафарова АМ. Дефицит железа у беременной: влияние на нервно-психическое развитие у потомства. *Медицинский совет*. 2024;18(4):92–97. <https://doi.org/10.21518/ms2024-040>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iron deficiency in pregnant women: effect on offspring neuropsychic development

Alina V. Solovyeva✉, <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Ekaterina Yu. Aleynikova, <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>, ketall@mail.ru

Maria A. Spitsyna, <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>, lotyрева31@gmail.com

Kristina A. Gulenkova, <https://orcid.org/0000-0003-1362-2979>, oneil98@mail.ru

Ayan M. Jafarova, <https://orcid.org/0009-0004-2401-632X>, dzhafarova_ayana@mail.ru

Institute of Medicine of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Increasing evidence indicates that adversities in utero and early childhood can have long-lasting effects on physiological and mental health not only in childhood but also in adulthood. Micronutrient deficiency, and in particular iron deficiency, is one of the most significant factors. Based on literature data, to determine the effect of iron deficiency in pregnant women on the neuropsychological development of infants, as well as to determine a cohort of pregnant women who need iron supplements. The search was conducted in MEDLINE (from PubMed), EMBASE (from OVID), Cochrane Library and ClinicalTrials.gov from 2010 to December 2023 without language restrictions. Data were extracted. Primary outcomes included iron deficiency, serum ferritin less than 15 µg/L in pregnant women, perinatal outcomes, and development of children in infancy. The data of serum

ferritin in umbilical cord blood in newborns were compared with the serum ferritin of mothers. Data on iron supplementation and its effect on perinatal outcomes were assessed. Daily oral iron supplementation during pregnancy in women without IDA or ID reduces the incidence of iron deficiency anemia at the woman's due date, reduces the incidence of iron deficiency in full-term neonates, and reduces the incidence of morbidity in low-birth-weight infants. Iron supplementation during pregnancy and the postpartum period is a strategy for timely replenishment of ID and prevention of IDA to reduce cerebral iron deficiency in the fetus and newborn. The absence of side effects and high bioavailability, enhanced by ascorbic acid, allow us to recommend SunActive®Fe Bonoferlat as a daily supplement for pregnant and lactating women, according to WHO recommendations.

Keywords: pregnancy, iron supplements, iron deficiency anemia, serum ferritin, fetus, newborn, Bonoferlat

For citation: Solovyova AV, Aleynikova EYu, Spitsyna MA, Gulenkova KA, Jafarova AM. Iron deficiency in pregnant women: effect on offspring neuropsychic development. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-040>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит железа (ДЖ) является самой распространенной недостаточностью микроэлемента у людей во всем мире. Все больше данных указывает на то, что неблагоприятные события во внутриутробном и раннем возрасте у детей (например, дефицит микроэлементов) могут оказывать длительное воздействие на физиологическое и психическое здоровье [1, 2] не только в детстве, но и во взрослом возрасте. Одним из особенно хорошо изученных нежелательных явлений является ДЖ, которым страдают около 40–50% беременных женщин в мире [3]. Мнение о том, что ДЖ широко распространен в странах с низким и средним уровнем дохода, не подтвердилось: в странах с высоким уровнем дохода (например, США) до 42% беременных женщин и 14% детей в возрасте 1–2 лет страдают ДЖ [4]. В РФ популяционные исследования по определению ДЖ отсутствуют, в отдельных категориях, например у женщин с потерей беременности в ранние сроки, ЖДА была определена у 32,7% пациенток, дефицит железа (СФ менее 15 мкг/л) – у 42,9% [5]. Таким образом, у 2/3 женщин отсутствовали достаточные запасы железа при планировании беременности.

Запасы железа у детей до года зависят от поступления во время беременности. Низкое потребление железа матерью и ДЖ во время беременности могут увеличить риск расстройства аутистического спектра (РАС) [6] и расстройства шизофренического характера у потомства [7]. Эти ассоциации подтверждаются крупномасштабным когортным исследованием с участием более 500 000 человек, в котором распространенность РАС, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и умственной отсталости увеличивается у детей, у матерей которых диагностирована анемия в течение первых 30 нед. беременности [8]. Примечательно, что распространенность этих нарушений не увеличилась, когда диагноз анемии у матерей был установлен после 30 нед. беременности, что позволяет предположить, что нарушения нервного развития в течение первых двух триместров беременности являются наиболее важными для нарушений нервно-психического развития. В совокупности эти клинические исследования подчеркивают роль железа как важнейшего питательного вещества

для развития нервной системы у плода. Понимание биологии, лежащей в основе связи материнского и раннего постнатального ДЖ с нейрокогнитивными нарушениями и рисками психопатологии, является необходимым условием для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения. На основе серии наблюдательных исследований сформулированы две гипотезы, объясняющие плохие отдаленные результаты развития нервной системы. Гипотеза структурных дефектов утверждает, что ДЖ развития вызывает аномалии, варьирующиеся от грубых структур (например, объемов головного мозга и белого вещества) до тонких ультраструктур (например, ветвлений дендритов и синаптических отростков), которые сохраняются, несмотря на более позднее восстановление запасов железа [9]. Гипотеза нарушения регуляции генов постулирует, что ДЖ в раннем возрасте перепрограммирует регуляцию генов, что, в свою очередь, способствует последующим фенотипическим изменениям [10–14]. Эти две гипотезы не являются взаимоисключающими, и их взаимодействие, вероятно, приводит к аномальным структурам во время развития нервной системы и функционированию на протяжении всей жизни, что объясняет высокий риск психопатологии в дальнейшей жизни. Структурная гипотеза обсуждается в другом обзоре [15], где основное внимание уделяется гипотезе нарушения регуляции генов и потенциальным механизмам, лежащим в ее основе. Эпигенетическая модификация – это один из механизмов, с помощью которого воздействия окружающей среды, такие как ДЖ, могут вызвать необратимые изменения в экспрессии генов [16, 17]. Однако железозависимый механизм этих изменений окончательно не определен [18]. Люди, у которых в младенчестве был дефицит железа, демонстрируют длительные нейрокогнитивные и нейropsychиатрические нарушения. У детей, ранее страдавших ДЖ, наблюдаются признаки нейрокогнитивных нарушений, включая замедление скорости восприятия, худшее понимание количественных концепций и нарушение языковых способностей [19]. Что касается нейropsychиатрических результатов, дети с ДЖ демонстрируют меньшую успеваемость при выполнении задач с отсроченным результатом и более пассивны или не увлечены по сравнению с детьми с достаточным количеством железа [20].

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Поступление железа к плоду напрямую зависит от запасов железа у матери, поэтому благоприятная беременность частично зависит от состояния женщины до беременности. Запасы железа в организме до беременности важны, поскольку во время беременности наблюдается физиологическое увеличение потребности в абсорбированном железе для увеличения массы эритроцитов женщины и обеспечения адекватного снабжения железом для функционирования плаценты и растущего плода. Общее количество железа, необходимое для нормальной беременности, составляет около 1000–1200 мг [21]. Чтобы завершить нормальную беременность без приема препаратов железа и без развития ДЖ или железодефицитной анемии (ЖДА), у женщины на момент зачатия запасы железа в организме должны составлять ≥ 500 мг [21], что соответствует концентрации сывороточного ферритина (СФ) – 70–80 мкг/л [21]. Рекомендации ВОЗ (2020 г.) по предотвращению ЖДА иные – это СФ 39 мкг/л и менее, эти же рекомендации в РФ¹ [22]. Дефицит железа определяется как СФ менее 15 мкг/л у небеременных женщин и у беременных в 1-м триместре. Определение ДЖ во 2-м и 3-м триместрах затруднено, т. к. физиологические изменения могут способствовать изменению пороговых значений ДЖ во время беременности, определяемых СФ, включая физиологическое повышение уровня белков острой фазы, увеличение объема плазмы во втором триместре и изменения воспалительных маркеров в третьем триместре беременности.

Нередко беременность у женщины наступает незапланированно, но вместе с тем она оказывается желанной. Поэтому статус железа у женщин репродуктивного возраста важен с точки зрения запасов железа, необходимых для беременности. На объем запасов железа влияет ряд факторов: потребление железа с пищей (с учетом биодоступности), величина кровопотери во время менструации и родов. Рекомендуемое потребление железа для женщин репродуктивного возраста варьируется от 14,8 до 20 мг/сут в зависимости от страны [23]. За последние 15 лет было проведено несколько европейских исследований [21, 24, 25] и национальных мониторинговых исследований [26–29] по потреблению железа в репродуктивном возрасте, которые показали, что большинство женщин не потребляли рекомендуемые дозы железа. Медиана концентрации СФ колебалась от 26 до 38 мкг/л, что позволяет предположить, что в большинстве стран около 40–50% женщин репродуктивного возраста могут иметь небольшие или истощенные запасы железа [30]. При наступлении беременности потребность в усваиваемом железе увеличивается и удовлетворить ее исключительно за счет потребления железа с пищей невозможно.

Ряд исследований показали, что младенцы от матерей с истощением запасов железа, о чем свидетельствует материнский СФ ниже 13,6 мкг/л, имели более

низкий СФ [31, 32]. Другие исследования показали, что такое нарушение запасов железа у плода происходит при СФ у женщины < 10 мкг/л [33].

Уровень СФ в пуповине после рождения является значимым предиктором статуса запасов железа не только в течение первых 2 лет жизни младенца, но и в позднем возрасте [34, 35]. Низкие запасы железа при рождении имеют значение на популяционном уровне, т. к. ДЖ широко распространен в более ранний период младенчества, когда мозг менее зрелый. Эффекты дефицита железа особенно выражены в клетках с самой высокой скоростью метаболизма, предположительно потому, что дефицит железа ставит под угрозу митохондриальную и клеточную энергетику [36]. Таким образом, последствия дефицита железа более выражены во время интенсивного развития головного мозга (во время беременности и в периоде младенчества), когда скорость потребления кислорода клетками самая высокая, что обусловлено энергетическими потребностями роста и дифференцировки этого органа. Учитывая столь большую потребность в энергии, зависящую от запасов железа у новорожденных, требуется активное отношение к ведению беременности и назначению добавок железа, т. к. почти 60% новорожденных рождаются у матерей с СФ ниже порогового значения [31]. Наблюдение за детьми, рожденными от женщин со сниженными запасами железа во время беременности, свидетельствует о том, что в течение 6 мес. сохранялись более низкие показатели физического и нервно-психического развития [37]. В постнатальном периоде отмечалась прямая корреляция между профилактическим приемом препаратов железа кормящей матерью и возникновением латентного дефицита железа и ЖДА у ребенка [37].

В большинстве исследований добавление железа женщинам с анемией во время беременности снижает уровень железодефицитной анемии и дефицита железа у доношенных новорожденных, а в некоторых исследованиях это снижает риск неблагоприятных исходов, что позволяет предположить, что прием добавок железа в этой группе населения полезен [38].

Систематический обзор и метаанализ (8 РКИ с включением 2 822 женщин) продемонстрировали, что ежедневный пероральный прием добавок железа во время беременности у женщин без ЖДА и ДЖ снижает частоту железодефицитной анемии к сроку родов (отношение рисков [ОР]: 0,51, 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,38–0,70; 4 РКИ, 1 670 женщин; $I^2 = 13\%$) и заболеваемость младенцев с низкой массой тела при рождении (ОР: 0,30, 95% ДИ: 0,13–0,68; 2 РКИ, 361 ребенок; $I^2 = 0\%$). Кроме того, он может снизить дефицит железа у доношенных новорожденных (ОР: 0,74, 95% ДИ: 0,60–0,92; 4 РКИ, 1 663 женщины; $I^2 = 58\%$) и частоту рождения детей с малым весом для гестационного возраста (ОР: 0,39, 95% ДИ: 0,17–0,86; 1 РКИ, 213 младенцев) [39].

Запасы железа можно увеличить за счет обогащенной пищи (в РФ не применяется) и добавок железа. Согласно рекомендациям ВОЗ 2020 г., без определения СФ рекомендуется железо в дозе 30–60 мг/сут всем менструирующим женщинам, женщинам с аномальными маточными

¹ World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.

кровотечениями, женщинам с ограничениями в диете (вегетарианки, веганки), лицам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (гастриты, целиакия, мальабсорбция, геморрой, послеоперационные состояния), а также беременным в течение всего периода гестации и кормящим матерям ввиду высокой потребности в железе плода и новорожденного. Выбор добавок железа зависит от биодоступности и меньшего количества побочных эффектов. Железо в составе нанолипосом, производимое по запатентованной технологии эндосомального микрокапсулирования SunActive®Fe (Боноферлат), обладает рядом преимуществ: улучшенной биодоступностью железа за счет его транспортировки непосредственно к месту всасывания и отсутствия контакта с пищей и кислым содержимым желудка; отсутствует раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта, что сопровождается отличной переносимостью, отсутствием тошноты и нарушения стула; отсутствует металлический привкус во рту, нет изменения цвета зубов и слизистых; можно принимать железо с любой пищей и другими витаминно-минеральными комплексами без потери эффективности. Уникальная технология SunActive®Fe удостоена ряда международных премий в Японии, США и Европе и была одобрена FDA в США. Витамин С (аскорбиновая кислота) улучшает всасывание железа в кишечнике за счет снижения валентности пирофосфата железа с Fe +3 до Fe +2, а также восстановления валентности для встраивания железа в ферритин [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДЖ в период внутриутробного развития и в раннем детстве оказывает значительное влияние на развитие нервной системы, приводя к когнитивным, социально-эмоциональным нарушениям, нарушениям обучения

и памяти, которые сохраняются и во взрослом возрасте. ДЖ также несет в себе долгосрочные риски для здоровья, включая повышенный риск нейropsychических расстройств, таких как аутизм и шизофрения. Исследования на животных показали, что ДЖ во время беременности в периоде быстрого развития нервной системы приводит к аномальной структуре, нарушениям функции и экспрессии генов гиппокампа со стойкими нарушениями во взрослом возрасте, несмотря на немедленную терапию препаратами железа после рождения. Стойкая дисрегуляция генов приводит к нейроповеденческим аномалиям развития в дальнейшей жизни.

Лечение ДЖ является сложным, поскольку после рождения ребенка оно не устраняет нарушения развития нервной системы. Добавки железа во время беременности и в послеродовом периоде – стратегия своевременного восполнения ДЖ и предотвращения ЖДА – улучшают церебральный дефицит железа у плода и новорожденного. Согласно рекомендации ВОЗ, учитывая широкую распространенность ЖДА и ДЖ в течение беременности и периода лактации, показаны добавки железа в дозе 30–60 мг. Уникальная технология SunActive®Fe (Боноферлат), 30 мг железа, имеет запатентованную систему доставки эндосомальных частиц пирофосфата железа, которые диспергируются в воде, создавая стабильную дисперсию. Размер частиц настолько мал, что они поглощаются напрямую клетками путем эндоцитоза, т. е. поглощения липосом, и встраиваются в ферритин. Отсутствие побочных эффектов, высокая биодоступность усиленная аскорбиновой кислотой, позволяют рекомендовать Боноферлат в качестве ежедневной добавки беременным и кормящим женщинам.

Поступила / Received 25.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2024
Принята в печать / Accepted 16.02.2024

Список литературы / References

- Chen Y, Baram TZ. Toward Understanding How Early-Life Stress Reprograms Cognitive and Emotional Brain Networks. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):197–206. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.181>.
- Vaiserman AM, Koliada AK. Early-life adversity and long-term neurobehavioral outcomes: epigenome as a bridge? *Hum Genomics*. 2017;11(1):34. <https://doi.org/10.1186/s40246-017-0129-z>.
- Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):E16–E25. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9).
- Mei Z, Cogswell ME, Looker AC, Pfeiffer CM, Cusick SE, Lacher DA, et al. Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2006. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(6):1312–1320. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.007195>.
- Соловьева АВ, Алейникова ЕЮ, Черус ЛА, Ермоленко КС, Кузнецова ОА. Железодифицитные состояния у женщин с ранней потерей беременности и их коррекция. *Акушерство и гинекология*. 2022;4(4):155–162. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.155-162>.
- Solovyova AV, Aleynikova EY, Cherus LA, Ermolenko KS, Kuznetsova OA. Iron deficiency conditions in women with early pregnancy loss and their correction. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;4(4):155–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.155-162>.
- Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, Hansen RL, Ozonoff S. Maternal Intake of Supplemental Iron and Risk of Autism Spectrum Disorder. *Am J Epidemiol*. 2014;180(9):890–900. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu208>.
- Sørensen HJ, Nielsen PR, Pedersen CB, Mortensen PB. Association between prepartum maternal iron deficiency and offspring risk of schizophrenia: population-based cohort study with linkage of Danish national registers. *Schizophr Bull*. 2011;37(5):982–987. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp167>.
- Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK, Karlsson H, Gardner RM. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1294. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2309>.
- Fretham SJB, Carlson ES, Wobken J, Tran PV, Petryk A, Georgieff MK. Temporal manipulation of transferrin-receptor-1-dependent iron uptake identifies a sensitive period in mouse hippocampal neurodevelopment. *Hippocampus*. 2012;22(8):1691–1702. <https://doi.org/10.1002/hipo.22004>.
- Tran PV, Kennedy BC, Pisansky MT, Won KJ, Gewirtz JC, Simmons RA et al. Prenatal Choline Supplementation Diminishes Early-Life Iron Deficiency-Induced Reprogramming of Molecular Networks Associated with Behavioral Abnormalities in the Adult Rat Hippocampus. *J Nutr*. 2016;146(3):484–493. <https://doi.org/10.3945/jn.115.227561>.
- Tyagi E, Zhuang Y, Agrawal R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interactive actions of Bdnf methylation and cell metabolism for building neural resilience under the influence of diet. *Neurobiol Dis*. 2015;73:307–318. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.09.014>.
- Zeisel S. Choline, Other Methyl-Donors and Epigenetics. *Nutrients*. 2017;9(5):445. <https://doi.org/10.3390/nu9050445>.
- Ly A, Ishiguro L, Kim D, Im D, Kim SE, Sohn KJ et al. Maternal folic acid supplementation modulates DNA methylation and gene expression in the rat offspring in a gestation period-dependent and organ-specific manner. *J Nutr Biochem*. 2016;33:103–110. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.03.018>.

14. Barks A, Fretham SJB, Georgieff MK, Tran PV. Early-Life Neuronal-Specific Iron Deficiency Alters the Adult Mouse Hippocampal Transcriptome. *J Nutr*. 2018;148(10):1521–1528. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy125>.
15. Barks A, Hall AM, Tran PV, Georgieff MK. Iron as a model nutrient for understanding the nutritional origins of neuropsychiatric disease. *Pediatr Res*. 2019;85(2):176–182. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0204-8>.
16. Gomez-Verjan JC, Barrera-Vázquez OS, García-Velázquez L, Samper-Ternent R, Arroyo P. Epigenetic variations due to nutritional status in early-life and its later impact on aging and disease. *Clinical Genetics*. 2020;98(4):313–321. <https://doi.org/10.1111/cge.13748>.
17. Stevens AJ, Rucklidge JJ, Kennedy MA. Epigenetics, nutrition and mental health. Is there a relationship? *Nutr Neurosci*. 2018;21(9):602–613. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1331524>.
18. Lien YC, Condon DE, Georgieff MK, Simmons RA, Tran PV. Dysregulation of Neuronal Genes by Fetal-Neonatal Iron Deficiency Anemia Is Associated with Altered DNA Methylation in the Rat Hippocampus. *Nutrients*. 2019;11(5):1191. <https://doi.org/10.3390/nu11051191>.
19. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr*. 2002;140(2):165–170. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.120688>.
20. Chang S, Wang L, Wang Y, Brouwer ID, Kok FJ, Loozoff B et al. Iron-Deficiency Anemia in Infancy and Social Emotional Development in Preschool-Aged Chinese Children. *Pediatrics*. 2011;127(4):e927–33. <https://doi.org/10.1542/peds.2010.1659>.
21. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy – general or individual and in which dose? *Ann Hematol*. 2006;85(12):821–828. <https://doi.org/10.1007/s00277-006-0145-x>.
22. Лукина ЕА, Цветаева НВ, Двирный ВН. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1070_kr21D50MZ.pdf?ysclid=lskedj7v1w753856415.
23. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA) Scientific opinion on dietary reference values for iron. *EFSA J*. 2015;13:4186–4249. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4254>.
24. Leclercq C, Arcella D, Piccinelli R, Sette S, Le Donne C, Aida Turrini on behalf of the INRAN-SCAI 2005–06 Study Group. The Italian National Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005–06: main results in terms of food consumption. *Public Health Nutr*. 2009;12(12):2504–2532. <https://doi.org/10.1017/S1368980009005035>.
25. Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NAB, McArdle HJ, Godfrey KM, Cade JE. Dietary iron intake during early pregnancy and birth outcomes in a cohort of British women. *Human Reproduction*. 2011;26(4):911–919. <https://doi.org/10.1093/humrep/der005>.
26. Amcoff E, Edberg A, Barbieri HE, Lindroos AK, Nalsen C, Pearson M, Lemming EW. Riksmaten vuxna 2010–11. Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Resultat från matvaneundersökningen utförd 2010–11. Livsmedelsverket, Uppsala; 2012.
27. Helldán A, Kosonen M, Tapanainen H. The National FINDIET 2012 Survey. Helsinki (Finland): National Institute For Health and Welfare; 2013.
28. Walton J (ed.). *National Adult Nutrition Survey*. Cork (Ireland): Irish Universities Nutrition Alliance; 2011. Available at: https://www.ucd.ie/t4cms/IUNA%20summaryreport_final.pdf.
29. Rossum CTM, Fransen HP, Verkaik-Kloosterman J, Buurma-Rethans EJM, Ocke MC. *Dutch National Food Consumption Survey 2007–2010: diet of children and adults aged 7 to 69 years*. BA Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment; 2011. Available at: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350050006.pdf>.
30. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1655S–1662S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156000>.
31. Shao J, Lou J, Rao R, Georgieff MK, Kaciroti N, Felt BT et al. Maternal Serum Ferritin Concentration Is Positively Associated with Newborn Iron Stores in Women with Low Ferritin Status in Late Pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2012;142(11):2004–2009. <https://doi.org/10.3945/jn.112.162362>.
32. Akhter S, Momen MA, Rahman MM, Parveen T, Karim RK. Effect of maternal anemia on fetal outcome. *Mymensingh Med J*. 2010;19(3):391–398. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639833>.
33. Sweet DG. Study of maternal influences on fetal iron status at term using cord blood transferrin receptors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(1):F40–3. <https://doi.org/10.1136/fn.84.1.F40>.
34. Hay G, Refsum H, Whitelaw A, Melbye EL, Haug E, Borch-Johnsen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):64–73. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.64>.
35. Georgieff MK. The importance of iron deficiency in pregnancy on fetal, neonatal, and infant neurodevelopmental outcomes. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;162(Suppl. 2):83–88. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14951>.
36. Bastian TW, Von Hohenberg WC, Mickelson DJ, Lanier LM, Georgieff MK. Iron Deficiency Impairs Developing Hippocampal Neuron Gene Expression, Energy Metabolism, and Dendrite Complexity. *Dev Neurosci*. 2016;38(4):264–276. <https://doi.org/10.1159/000448514>.
37. Ильенко ЛИ, Богданова СВ, Гуреев АН, Лазарева СИ, Семашина ГА, Обельчак ЕВ и др. Прогнозирование и профилактика железодефицитных состояний у детей. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2023;27(2):218–227. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2023-27-2-218-227>.
38. Ilyenko LI, Bogdanova SV, Gureev AN, Lazareva SI, Semashina GA, Obelchak EV et al. Iron deficiency conditions prediction and prevention in children. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):218–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2023-27-2-218-227>.
39. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD004736. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004736.pub5>.
40. Hansen R, Sejer EPF, Holm C, Schroll JB. Iron supplements in pregnant women with normal iron status: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(9):1147–1158. <https://doi.org/10.1111/aogs.14607>.
41. Srivastava A, Pendse S, Palahe P, Shah A. Particle size matters: A comparative study of transport of encapsulated iron through M cells. *Int J Sci Study*. 2023;10(11):94–99.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Соловьева

Написание текста – А.В. Соловьева, Е.Ю. Алейникова, М.А. Спицына, К.А. Гуленкова, А.М. Джафарова

Обзор литературы – А.В. Соловьева, Е.Ю. Алейникова, М.А. Спицына, К.А. Гуленкова, А.М. Джафарова

Редактура – А.В. Соловьева

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Соловьева

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina V. Solovyeva

Text writing – Alina V. Solovyeva, Ekaterina Yu. Aleynikova, Maria A. Spitsyna, Kristina A. Gulenkova, Ayan M. Jafarova

Literature review – Alina V. Solovyeva, Ekaterina Yu. Aleynikova, Maria A. Spitsyna, Kristina A. Gulenkova, Ayan M. Jafarova

Editing – Alina V. Solovyeva

Approval of the final version of the article – Alina V. Solovyeva

Информация об авторах:

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; av_soloveva@mail.ru

Алейникова Екатерина Юрьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ketal@mail.ru

Спицына Мария Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; lotyeva31@gmail.com

Гуленкова Кристина Артуровна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; oneil98@mail.ru
Джафарова Аян Маис-кызы, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; dzhafarova_ayana@mail.ru

Information about the authors:

Alina V. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Module, Institute of Medicine of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; av_soloveva@mail.ru

Ekaterina Yu. Aleynikova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Module, Institute of Medicine of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ketall@mail.ru

Maria A. Spitsyna, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Module, Institute of Medicine of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; lotyeva31@gmail.com

Kristina A. Gulenkova, Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Module, Institute of Medicine of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; oneil98@mail.ru

Ayan M. Jafarova, Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Module, Institute of Medicine of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 8, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; dzhafarova_ayana@mail.ru

<https://doi.org/10.21518/ms2024-114>

Обзорная статья / Review article

Пероральный глюкозотолерантный тест во время беременности: вопросы и ответы

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

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из самых распространенных заболеваний во время беременности и повышает риск краткосрочных и долгосрочных осложнений как для матери, так и для потомства. Своевременно проведенная терапия ГСД достоверно снижает указанные риски. Развитие инсулинорезистентности во время беременности связано с увеличением со сроком беременности материнских и фетоплацентарных гормонов (плацентарный лактоген, эстрогены и прогестерон, кортизол и пролактин). Таким образом, ГСД формируется во время беременности у пациентов с недостаточной функцией поджелудочной железы на фоне прогрессирующей гипергликемии и инсулинорезистентности. Для установки диагноза в мировой практике принято проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). ПГТТ в России выполняется в сроке 24–28 нед. беременности с использованием 75 г глюкозы и оценкой гликемии венозной плазмы в трех точках: до приема раствора глюкозы и через 60 и 120 мин после приема. Однако одной из проблем, связанных с ПГТТ, является отказ пациенток от его прохождения. Самой часто называемой причиной несогласия проведения ПГТТ являются тошнота и рвота. В ряде случаев пациенты не могут выполнить тест по причине тяжелой переносимости гиперосмолярного раствора глюкозы. Для подобных случаев в литературе обсуждаются ряд решений, одним из которых называется возможное применение композиций на основе глюкозы с разрешенными во время беременности вкусовыми добавками, улучшающими переносимость ПГТТ. Улучшение переносимости и комплаентности процедуры – одно из важнейших условий успешной и своевременной диагностики.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, ГТТ, беременность, инсулинорезистентность

Для цитирования: Лисицына ОИ. Пероральный глюкозотолерантный тест во время беременности: вопросы и ответы. *Медицинский совет.* 2024;18(4):98–102. <https://doi.org/10.21518/ms2024-114>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Oral glucose tolerance test in pregnancy: questions and answers

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

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common diseases during pregnancy and increases risks of short- and long-term complications to both mothers and their children. Timely treatment of GDM significantly reduces the specified risks. The development of insulin resistance in pregnancy is associated with increased secretion of maternal and fetoplacental hormones (placental lactogen, estrogens and progesterone, cortisol and prolactin) with increasing gestational age. Thus, GDM develops during pregnancy in patients with insufficient pancreatic function due to progressive hyperglycemia and insulin resistance. Oral glucose tolerance test (OGTT) is the most commonly used test in world practice to establish a diagnosis. In Russia, OGTT is carried out at a gestational age of 24–28 weeks using 75 g of glucose and assessing venous plasma glycemia values at three points: before and 30, 60, and 120 minutes after drinking the glucose solution. However, refusal of patients to complete the test is one of the problems associated with the OGTT. Nausea and vomiting are the most commonly reason for not completing the OGTT. In some cases, patients cannot complete the test due to severe tolerance to a hyperosmolar glucose solution. In such cases, a number of solutions are discussed in the literature, one of which is the possible use of glucose-based compositions comprising flavouring additives, which are allowed for use during pregnancy to improve the tolerability of the OGTT. Improving the tolerability and compliance with the procedure is one of the most important conditions for successful and timely diagnosis.

Keywords: gestational diabetes mellitus, GTT, pregnancy, insulin resistance

For citation: Lisitsyna OI. Oral glucose tolerance test during pregnancy: questions and answers. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(4):98–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-114>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) относят к самым распространенным экономически значимым хроническим заболеваниям во всем мире, численность болеющих которым достигает 100 млн человек. Учитывая значительное патогенетическое сходство (недостаточная секреция инсулина в условиях возрастающей инсулинорезистентности), одним из факторов риска развития СД2 выступает гестационный сахарный диабет (ГСД), распространенность которого среди беременных достигает 16% в разных странах [1–3]. Развитие инсулинорезистентности во время беременности связано с увеличением со сроком беременности материнских и фетоплацентарных гормонов (плацентарный лактоген, эстрогены и прогестерон, кортизол и пролактин). Таким образом, ГСД формируется во время беременности у пациентов с недостаточной функцией поджелудочной железы на фоне прогрессирующей гипергликемии и инсулинорезистентности [4]. В большинстве случаев ГСД не имеет ярких клинических проявлений, характерных для СД, однако ассоциирован с повышением ряда краткосрочных и долгосрочных рисков как для матери, так и для потомства (табл. 1) [5–7]. При этом своевременно проведенная терапия достоверно снижает краткосрочные риски. Поэтому высокую актуальность имеет эффективная диагностика и терапия ГСД у беременных.

ГСД – заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета [8]. Для диагностики ГСД в нашей стране применяется следующая стратегия: первым этапом на ранних сроках беременности или при первом посещении врача всем беременным назначается исследование глюкозы венозной плазмы натощак, при отсутствии выявленных нарушений углеводного обмена проводится пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы на сроке 24–28 нед. гестации (табл. 2) [1].

Так, критерием постановки ГСД на любом сроке беременности является выявление глюкозы в венозной плазме натощак $\geq 5,1$ ммоль/л. При выявлении гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л проводится дополнительное обследование для подтверждения или исключения манифестного СД [1].

КАКИЕ СУЩЕСТВУЮТ ВАРИАНТЫ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА? ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ И ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ

В мире существует два подхода для проведения ПГТТ: одноступенчатый и двухступенчатый. Одноступенчатый подход принят и применяется в России и представляет из себя глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (рекомендован ВОЗ и Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности, англ. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG).

Двухступенчатый тест (рекомендован Американской коллегией акушеров и гинекологов, англ. American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG; предлагается

● **Таблица 1.** Краткосрочные и долгосрочные риски гестационного сахарного диабета

● **Table 1.** Short- and long-term risks of gestational diabetes mellitus

Краткосрочные риски	Долгосрочные риски для матери	Долгосрочные риски для потомства
• Гипертензивные осложнения беременности • Макросомия плода (дистония плечиков, родовая травма) • Оперативное родоразрешение • Перинатальная смертность • Неонатальные метаболические осложнения (гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальциемия)	• Развитие СД2 • Развитие метаболического синдрома • Развитие сердечно-сосудистых заболеваний	• Ожирение • Метаболический синдром • Нарушение толерантности к глюкозе • Гипертензивные нарушения

● **Таблица 2.** Критерии диагностики гестационного сахарного диабета по результатам перорального глюкозотолерантного теста

● **Table 2.** Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus based on the results of the oral glucose tolerance test

Время определения	Уровень гликемии в венозной плазме, ммоль/л
Натощак	$\geq 5,1$, но $< 7,0$
Через 1 ч	$\geq 10,0$
Через 2 ч	$\geq 8,5$, но $< 11,1$

Американской ассоциацией сахарного диабета, англ. American Diabetes Association – ADA) проводится также в сроке 24–28 нед. беременности, но включает два этапа. Первым этапом проводят скрининг-тест с 50 г глюкозы и исследованием уровня гликемии через 60 мин. Указанная часть может выполняться независимо от приема пищи или времени суток. Пациенткам с повышенными значениями выполняют второй этап – трехчасовой тест со 100 г глюкозы [1, 9].

Считается, что указанные подходы обладают сопоставимой диагностической ценностью. С одной стороны, относительное удобство двухступенчатого подхода состоит в легкости проведения скринингового теста с 50 г глюкозы, что позволяет охватить большее количество пациенток на первом этапе, с другой стороны, тест со 100 г глюкозы обладает худшей переносимостью в сравнении с 75 г глюкозы [9].

КОГДА И КАК ПРОВОДИТСЯ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ? КАКАЯ НУЖНА ПОДГОТОВКА ПЕРЕД ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫМ ТЕСТОМ?

Учитывая рекомендации ВОЗ, а также результаты исследования HAPO, оптимальный рекомендованный срок для выполнения ПГТТ – это 24–28 нед. беременности [10, 11]. В случае выявления факторов высокого риска ГСД исследование может выполняться до 32 нед., но не позднее [1, 5]. Тест проводят в несколько шагов, оценка

гликемии венозной плазмы оценивается в трех точках: 1-я точка – натощак, 2-я и 3-я точки – через 60 и 120 мин после приема раствора с 75 г глюкозы (глюкозу растворяют в 250–300 мл теплой негазированной воды) соответственно. В ходе выполнения теста пациентке необходимо сидеть, возможен прием дополнительной воды, курение не допускается. Прием лекарственных средств пациенткой по возможности осуществляется после завершения исследования. ПГТТ выполняют после 8-часового ночного голодания, последний прием пищи должен обязательно содержать 30–50 г углеводов, что соответствует 3 кускам хлеба или 6 ложкам каши [12]. Интерпретация результатов тестирования может быть проведена акушером-гинекологом, терапевтом, семейным врачом или эндокринологом. Ведение пациентов с ГСД осуществляется в большей степени акушерами-гинекологами, при неэффективности диетотерапии назначается консультация эндокринолога.

КАКИЕ МОГУТ ВОЗНИКНУТЬ ПРОБЛЕМЫ С ПРОВЕДЕНИЕМ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА?

В ряде случаев проведение ПГТТ может быть противопоказано: диагностированный СД, индивидуальная непереносимость глюкозы, демпинг-синдром, обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта, тошнота и рвота, необходимость соблюдения постельного режима [1, 8, 12]. В указанных обстоятельствах рекомендовано проводить оценку гликемии натощак.

Другой проблемой, связанной с ПГТТ, является отказ пациенток от его выполнения. Так, согласно исследованиям, до 40% беременных не соблюдают рекомендации по ПГТТ и пропускают его [13–15]. Следует подчеркнуть, что большинство пациенток, отказавшихся от ПГТТ, считают, что указанное исследование может нанести какой-либо вред им самим или их ребенку. Другая часть считает, что выполнение ПГТТ необязательно, ссылаясь на неосложненное течение предыдущей беременности. Кроме того, некоторые пациентки отмечают, что не выполнили ПГТТ, т. к. их доктор им этого не рекомендовал или они слышали негативную информацию о ПГТТ из источников массовой информации [16]. Среди иных причин отказа от тестирования пациентки указывали плохую транспортную доступность медицинских центров, сложность в посещении множества визитов к врачу [15].

Так, согласно исследованию, выполненному в Британии и включавшему 1 906 беременных женщин, реже комплаентны для выполнения ПГТТ пациентки более молодого возраста, низкого социально-экономического статуса, представители малых этнических групп, а также с высоким паритетом [15].

Самой распространенной причиной отказа от ПГТТ является тошнота и рвота [13–17]. Часть пациентов не может выполнить тест по причине тяжелой переносимости гиперосмолярного раствора глюкозы. Подобный высококонцентрированный раствор может вызывать раздражение желудка, задержку его опорожнения и, как следствие, тошноту и рвоту [17].

Для подобных ситуаций в литературе обсуждаются следующие решения:

- 1) В случае если у пациентки во время ПГТТ произошла рвота, тестирование может быть повторно выполнено в другой день с возможным предварительным приемом антиэметиков (противорвотных средств).
- 2) Охлаждение приготовленного раствора с помощью льда также может снизить чувство тошноты и рвоту.
- 3) В исключительных случаях описывается применение определенных продуктов (коммерческие конфеты, снеки и т. д.), содержащих эквивалентное количество глюкозы [18, 19].
- 4) Кроме того, в литературе встречаются упоминания о возможном внутривенном введении глюкозы [20].

В случаях когда описанные методы не оказывают эффекта или не могут быть выполнены, возможно проведение оценки гликемии самостоятельно пациенткой с ведением дневника [21].

УЛУЧШЕНИЕ ПЕРЕНОСИМОСТИ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА. ВОЗМОЖНОЕ РЕШЕНИЕ

В настоящее время в России возможно применение композиций на основе глюкозы (D-глюкозы, декстрозы), которые могут содержать разрешенные во время беременности вкусовые добавки, не влияя при этом на результаты ПГТТ [22]. Так, например, добавление лимонного ароматизатора положительно влияет на вкусовые качества раствора и, таким образом, улучшает переносимость теста, уменьшает тошноту.

Одним из указанных лекарственных средств, представленных на отечественном рынке, является препарат Глюкоза, ЛП-№(003192)-(РГ-РУ), в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь с несколькими вариантами вкусов (действующее вещество 75 г безводной декстрозы). Препарат зарегистрирован ООО ГТТ и производится компанией ООО «ФармМентал групп». Особенностью указанного лекарственного средства является его запатентованный состав с безопасными (разрешенными во время беременности, не обладающими тератогенным или эмбриотоксическим действием) добавками: лимонной и адипиновой кислотой, обладающими синергетическим действием в снижении тошноты и рвоты, в сравнении со стандартными препаратами чистой глюкозы (декстрозы) и композициями, содержащими только один из указанных компонентов. Кроме того, по наблюдениям авторов и данным патента, добавление вкусовых добавок (клубничной, апельсиновой, ананасовой) в указанный состав положительно воспринималось пациентами, отмечающими приятный вкус [22].

Дополнительное исследование-анкетирование выполнено производителем указанного лекарственного средства ООО «ФармМентал групп». Проведено анкетирование 71 беременной женщины (средний возраст составил 29 лет): 37 участников, прошедших ПГТТ с использованием препарата Глюкоза (52%), и 34 участника – стандартного раствора глюкозы (48%).

После проведения ПГТТ участникам предлагалось пройти анкетирование с оценкой своего состояния

(общее самочувствие, головная боль, тошнота, головокружение, боли в животе, слабость и повышенное потоотделение) в баллах – от 0 баллов (нет симптомов) до 4 баллов по каждому показателю, сумма баллов от минимального – 0 баллов до максимального – 36 баллов: чем выше балл, тем хуже состояние.

Дополнительный статистический анализ полученных данных проводился в программе Jamovi. Непрерывные переменные были представлены в виде среднего, медианы и межквартильных значений ($Me(Q1-Q3)$). С целью определения статистической значимости различий непараметрических данных был выбран критерий Манна – Уитни. Для описания категориальных бинарных данных использовали абсолютные значения и процентные доли от общего числа в группе. Анализ качественных признаков проводили с помощью хи-квадрата Пирсона. Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05. После ПГТТ средний балл в группе стандартного раствора составил 2,47 (признаки нарушения самочувствия отмечались у 18% опрошенных), в группе исследуемого препарата – 1,54 (признаки нарушения самочувствия отмечались у 11% участников). Медиана и межквартильные интервалы составили: для стандартного раствора – 2 (1–4), для исследуемого препарата – 0 (0–2) ($p = 0,023$).

Признаки тошноты и слабости чаще отмечали участницы из группы стандартного раствора в сравнении с исследуемым препаратом (рис. 1). Чувство тошноты испытывали 11 участниц (30%) в группе исследуемого препарата в сравнении с 14 участницами (41%) в группе стандартного раствора ($p = 0,313$). На слабость указывали 10 участниц (27%) в группе исследуемого препарата в сравнении с 16 участницами (47%) в группе стандартного раствора ($p = 0,08$).

Дополнительно в анкетирование включены вопросы по оценке органолептических свойств растворов. Препарат Глюкоза был оценен респондентками как более удобный при приеме, с более приятным вкусом (54% пациенток из группы исследуемого препарата оценили на «отлично» в сравнении с 26% в группе стандартного раствора ($p = 0,016$)) и комфортным проглатыванием (51% пациенток из группы исследуемого препарата оценили на «отлично» в сравнении с 31% в группе стандартного раствора). Однако, данный показатель не достиг статистически значимой разницы ($p = 0,06$). Удовлетворенность цветом ($p = 0,629$) и запахом ($p = 0,957$) в исследуемых группах значительно не отличалась (рис. 2).

Кроме того, для пациенток, принимавших раствор Глюкоза и проходивших ПГТТ ранее в предыдущую беременность ($n = 18$), проведен опрос о переносимости исследования. Большинство участниц (83%) отметили лучшую переносимость ПГТТ с препаратом Глюкоза в сравнении со стандартным раствором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГСД является одним из самых распространенных заболеваний во время беременности и повышает риск краткосрочных и долгосрочных осложнений как для матери,

Рисунок 1. Балльная оценка самочувствия пациенток после перорального глюкозотолерантного теста

Figure 1. Well-being scores assessment of patients after the oral glucose tolerance test

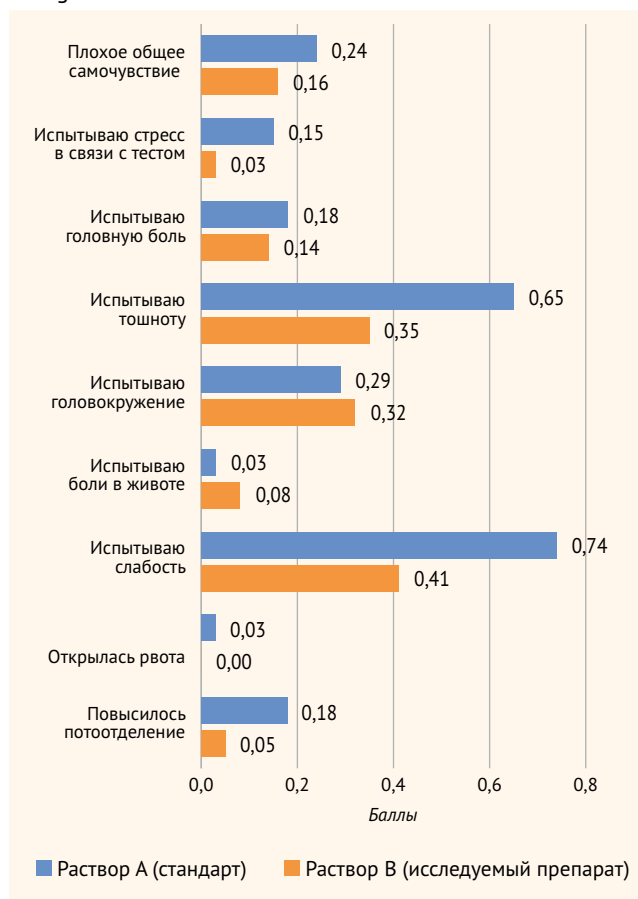
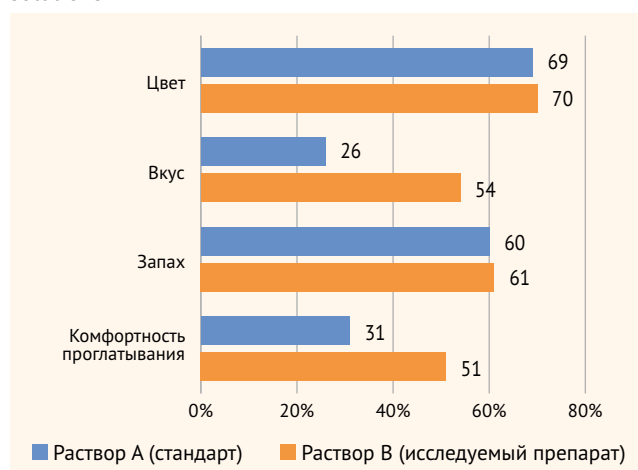


Рисунок 2. Оценка органолептических свойств исследуемых растворов

Figure 2. Evaluation of the organoleptic properties of test solutions



так и для потомства. Своевременно проведенная терапия ГСД достоверно снижает указанные риски. Для установки диагноза в мировой практике принято проведение ПГТТ. Однако одной из проблем, связанных с ПГТТ, является отказ пациенток от его прохождения. Самой часто называемой причиной несогласия проведения ПГТТ

являются тошнота и рвота. Для подобных случаев в литературе обсуждаются ряд решений, одним из которых называется возможное применение композиций на основе глюкозы с разрешенными во время беременности вкусовыми добавками, улучшающими переносимость ПГТТ. Появление в арсенале врачей и лабораторий препарата

Глюкоза с запатентованным составом для проведения ПГТТ может способствовать лучшему комплаенсу пациенток в отношении исследования.



Поступила / Received 15.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2024
Принята в печать / Accepted 18.03.2024

Список литературы / References

- Шестакова ТП, Старостина ЕГ. *Диагностика гестационного сахарного диабета*. М.: Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 2023. 44 с.
- Белоцерковцева ЛД, Коваленко ЛВ, Каспарова АЭ, Васечко ТМ, Конченкова ЕН, Романова ВС. Эволюция диагностических критериев гестационного сахарного диабета. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2014;21(3):9–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tvsvob>. Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Kasparova AE, Vasechko TM, Konchenkova EN, Romanova VS. The evolution of the diagnostic criteria of gestational diabetes. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2014;21(3):9–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tvsvob>.
- Bilous RW, Jacklin PB, Maresh MJ, Sacks DA. Resolving the Gestational Diabetes Diagnosis Conundrum: The Need for a Randomized Controlled Trial of Treatment. *Diabetes Care*. 2021;44(4):858–864. <https://doi.org/10.2337/dc20-2941>.
- Carr D, Gabbe S. Gestational Diabetes: Detection, Management and implications. *Clinical Diabetes*. 1988;16(1):4–11. Available at: <https://web.archive.org/web/20071010144040/http://journal.diabetes.org/clinicaldiabetes/v16n1-F98/pg4.htm>.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
- Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>.
- Venkatesh KK, Lynch CD, Powe CE, Costantine MM, Thung SF, Gabbe SG et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Among Pregnant Individuals With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2014–2020. *JAMA*. 2022;327(14):1356–1367. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.3189>.
- Дедов ИИ, Краснопольский ВИ, Сухих ГТ. Российский национальный консенсус гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. *Сахарный диабет*. 2012;15(4):4–10. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5531>. Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sukhikh GT. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(4):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5531>.
- ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49–e64. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>.
- Тажетдинов ЕХ, Костин ИН, Ли КИ, Аршинова ОВ, Чепорева ОН, Забирова СД, Пак ВЕ. Перспективы раннего скрининга гестационного сахарного диабета. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020;8(3):90–94. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-rannego-skrininga-gestatsionnogo-saharnogo-diabet>?ysclid=ltfsoyinv340382661. Tazhetdinov EKh, Kostin IN, Li KI, Arshinova OV, Cheporeva ON, Zabirowa SD, Pak VE. Prospects for early screening for gestational diabetes. *Akusherstvo i Ginekologiya. Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2020;8(3):90–94. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-rannego-skrininga-gestatsionnogo-saharnogo-diabet>?ysclid=ltfsoyinv340382661.
- Матейкович ЕА. Неблагоприятные исходы беременности и гестационный сахарный диабет: от исследования HAPO к современным данным. *Акушерство и гинекология*. 2021;(2):13–20. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.13-20>. Mateikovitch EA. Adverse pregnancy outcomes and gestational diabetes: from the HAPO 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>.
- Потешкин ЮЕ. Беременность. Пероральный глюкозотолерантный тест. *Актуальная эндокринология*. 2018;(2):81. Режим доступа: <https://actendocrinology.ru/archives/5922?ysclid=ltfzjg7mn912360936>. Poteshkin YuE. Pregnancy. Oral glucose tolerance test. *Aktualnaya Ehndokrinologiya*. 2018;(2):81. (In Russ.) Available at: <https://actendocrinology.ru/archives/5922?ysclid=ltfzjg7mn912360936>.
- Hocaoglu M, Turgut A, Guzin K, Yardimci OD, Gunay T, Bor ED et al. Why some pregnant women refuse glucose challenge test? Turkish pregnant women's perspectives for gestational diabetes mellitus screening. *North Clin Istanb*. 2018;6(1):7–12. <https://doi.org/10.14744/nci.2018.37167>.
- Sezer H, Yazici D, Canbaz HB, Gonenli MG, Yerlikaya A, Ata B et al. The frequency of acceptance of oral glucose tolerance test in Turkish pregnant women: A single tertiary center results. *North Clin Istanb*. 2022;9(2):140–148. <https://doi.org/10.14744/nci.2021.80588>.
- Lachmann EH, Fox RA, Dennison RA, Usher-Smith JA, Meek CL, Aiken CE. Barriers to completing oral glucose tolerance testing in women at risk of gestational diabetes. *Diabet Med*. 2020;37(9):1482–1489. <https://doi.org/10.1111/dme.14292>.
- Aydogmus H, Aydogmus S, Tiras HI, Cankaya Z. Behaviors of Turkish pregnant women towards gestational diabetes screening. *Pak J Med Sci*. 2021;37(5):1486–1490. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.5.4176>.
- Fachnie JD, Whitehouse FW, McGrath Z. Vomiting during OGTT in third trimester of pregnancy. *Diabetes Care*. 1988;11(10):818. <https://doi.org/10.2337/diacare.11.10.818>.
- Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, Gayle LJ, Holleman S, Allen SR. Jelly beans as an alternative to a fifty-gram glucose beverage for gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5):1154–1157. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70099-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70099-2).
- Racusin DA, Antony K, Showalter L, Sharma S, Haymond M, Aagaard KM. Candy twists as an alternative to the glucola beverage in gestational diabetes mellitus screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):522.e1–522.e5225. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.010>.
- Posner NA, Silverstone FA, Breuer J, Heller M. Simplifying the intravenous glucose tolerance test. *J Reprod Med*. 1982;27(10):633–638. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7175833/>.
- Ardilouze A, Bouchard P, Hivert MF, Simard C, Allard C, Garant MP et al. Self-Monitoring of Blood Glucose: A Complementary Method Beyond the Oral Glucose Tolerance Test to Identify Hyperglycemia During Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2019;43(8):627–635. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.02.004>.
- Иванов АС, Малин АА. Композиция для определения толерантности к глюкозе у беременных. Патент RU 2 784 241 C1. 21.03.2022. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2784241C1?ysclid=ltfsoyinv340382661>.

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

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторе:

Лисицына Ольга Игоревна, аспирант, 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 author:

Olga I. Lisitsyna, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; o_yazykova@inbox.ru

Терапия железодефицита у беременных: преимущества и новые возможности карбоксимальтозата железа

М.А. Виноградова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9827-1922>, mary-grape@ya.ru

Д.С. Серебряйская², <https://orcid.org/0000-0001-8464-6789>, diasier@inbox.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

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

Резюме

Введение. Вопросы влияния железодефицитных состояний на исходы беременности остаются актуальными, несмотря на общепринятые стандарты терапии. Во время беременности увеличивается потребность организма в железе, а манифестация его дефицита снижает качество жизни беременных и ухудшает здоровье новорожденных. Карбоксимальтозат железа позволяет быстро и эффективно устранить железодефицит со второго триместра беременности.

Цель. Проанализировать результаты терапии железодефицитных состояний карбоксимальтозатом железа у беременных женщин.

Материалы и методы. Представлен опыт собственного применения карбоксимальтозата железа с целью лечения железодефицита у 152 беременных женщин со второго триместра беременности.

Результаты и обсуждение. Коррекция анемического синдрома уже в течение первой недели после введения карбоксимальтозата железа отмечена более чем у 73,3% (до 93,3%, в зависимости от тяжести исходной анемии). Показатели гемоглобина и ферритина через 3 нед. после инфузии были достоверно выше по сравнению с концентрацией до инфузии ($p < 0,001$). Через 6 нед. после начала терапии нормализация гемоглобина достигнута у всех женщин с нетяжелыми формами анемии и в 98,5% случаев анемии тяжелой степени. Достоверных тяжелых реакций гиперчувствительности выявлено не было. В целом частота побочных эффектов составила 10,5%, наиболее часто регистрировалась головная боль (7,9%). Все беременности закончились рождением живых детей без пороков развития, частота преждевременных родов составила 9,5%.

Заключение. Карбоксимальтозат железа является эффективным средством быстрой коррекции железодефицита у беременных женщин с минимальным количеством побочных реакций и отсутствием негативного влияния на здоровье новорожденных.

Ключевые слова: анемия, железо, ферритин, прегравидарная подготовка, беременность

Для цитирования: Виноградова МА, Серебряйская ДС. Терапия железодефицита у беременных: преимущества и новые возможности карбоксимальтозата железа. *Медицинский совет*. 2024;18(4):104–110. <https://doi.org/10.21518/ms2024-103>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iron deficiency therapy in pregnant women: advantages and new possibilities of iron carboxymaltose

Maria A. Vinogradova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9827-1922>, mary-grape@ya.ru

Diana S. Serebriyskaya², <https://orcid.org/0000-0001-8464-6789>, diasier@inbox.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

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

Abstract

Introduction. Impact of iron deficiency on pregnancy outcomes appears an urgent issue despite generally accepted standards of therapy. Iron needs increase during pregnancy and manifestations of its deficiency reduce QoL in pregnant women and worsen newborn health. Ferric carboxymaltose helps overcome iron deficiency in a quick and efficient manner from the 2nd trimester.

Aim. To analyse the results of ferric carboxymaltose therapy of iron deficiency conditions in pregnant women.

Materials and methods. In this article we presented our own experience in providing ferric carboxymaltose therapy to treat iron deficiency in 152 pregnant women from the 2nd trimester.

Results and discussion. Correction of anaemic syndrome was observed in more than 73.3% (up to 93.3% depending on the severity of primary anaemia) as early as the first week after administration of ferric carboxymaltose. Haemoglobin and ferritin levels at 3 week post-infusion were significantly higher than pre-infusion levels ($p < 0.001$). Improvement of haemoglobin

levels at 6 weeks after initiation of therapy was achieved in all women with mild anaemia and in 98.5% of women with severe anaemia. No definite severe hypersensitivity reactions were detected. The overall incidence of side effects was 10.5%, with headache being the most frequently reported type (7.9%). All pregnancies resulted in a live birth without malformations; the rate of preterm birth was 9.5%.

Conclusion. Ferric carboxymaltose is an effective drug to quickly correct iron deficiency in pregnant women with a minimum number of adverse reactions and without negative impact on newborn health.

Keywords: anaemia, iron, ferritin, pregravid preparation, pregnancy

For citation: Vinogradova MA, Serebriyskaya DS. Iron deficiency therapy in pregnant women: advantages and new possibilities of iron carboxymaltose. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):104–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-103>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитные состояния (ЖДС) остаются наиболее распространенной патологией у беременных женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), до 40% беременностей осложняются анемией¹, несмотря на существующие клинические рекомендации, доступность диагностики и ее средств. Учитывая высокую распространенность железодефицита (ЖД) среди женщин репродуктивного возраста, настороженность относительно ЖДС во время беременности должна рассматриваться не только как медицинская, но и как социальная проблема. Достоверно нарастающая потребность в железе во время беременности создает фактически неизбежные условия для формирования его дефицита при отсутствии профилактических мер. С данной целью Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют всем женщинам начинать прием низких доз железа с начала беременности². Однако повсеместно в руководства по сопроводительной терапии беременных данная рекомендация еще не вошла [1].

Раннее исследование показателей обмена железа у беременных очень важно для своевременной коррекции легких форм ЖДС и недопущения тяжелой железодефицитной анемии (ЖДА). Оценка запасов железа обычно проводится по концентрации сывороточного ферритина, поскольку его легче интерпретировать по сравнению с полной панелью показателей обмена железа [2]. Достоверность данного подхода к диагностике наибольшая, несмотря на то что ферритин является белком острой фазы, а также может повышаться во время нормальной беременности из-за физиологического нарастания гепсидина [3]. Именно ферритин считается наиболее чувствительным и специфичным маркером дефицита железа в сравнении с железом сыворотки и насыщением трансферрина³. ВОЗ определяет дефицит железа в первом триместре беременности как показатель сывороточного ферритина менее 15 нг/л, тогда как большинство авторитетных акушерских сообществ определяют дефицит железа во время беременности при концентрации ферритина менее 30 нг/л в любом триместре [1, 4]. Эффективнее с точки зрения предотвращения осложнений

рассматриваются более строгие диагностические пороговые значения ввиду того, что симптомы ЖД нередко появляются при минимальном снижении ферритина, а также порог 30 нг/мл имеет более высокую чувствительность (92%) без значительного снижения специфичности (98%).

Латентный железодефицит (ЛЖД) диагностируется во время беременности при снижении ферритина менее 30 нг/л, но при сохранении нормальной концентрации гемоглобина – 11,0 г/дл и более. В настоящее время мнения по поводу необходимости терапии ЛЖД разделились: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) не рекомендует лечение дефицита железа без анемии [4], возможно, по причине отсутствия убедительных данных влияния дефицита железа у матери на последствия развития в детстве [5]. Однако новые подходы к оценке гомеостаза железа вызвали призыв изменить эту парадигму [6]. Данные, полученные с помощью новых методов тестирования железа, позволяют предположить, что новорожденные от матерей с более низким ферритином имеют значительно более низкие запасы железа, чем новорожденные от матерей с нормальным ферритином [7]. Поскольку нелеченая ЖДА увеличивает риск перинатальных осложнений, ожидание ее развития без лечения может нанести вред. В отличие от ЛДЖ во время беременности, ЖДА связана с увеличением частоты оперативных родоразрешений, необходимостью трансфузии компонентов крови, послеродовой депрессией [8, 9], что является основным фактором совокупного качества тяжелой материнской заболеваемости⁴. ЖДА связана с повышенным риском рождения детей с низкой массой тела и преждевременными родами [9]. Более того, ЖДА у матери создает условия для ЖДС у новорожденных, что в свою очередь приводит к задержке роста и развития ребенка даже в случае постнатального восполнения запасов железа [10]. Фетально-неонатальный дефицит железа может приводить к неврологическим нарушениям, которые могут сохраняться длительное время вплоть до взрослого возраста [11]. Очевидно, что все данные осложнения значительно проще предотвратить, чем лечить. В связи с этим вопросы своевременной эффективной терапии ЖДС во время беременности важны не только для самих женщин, но и для их детей.

Исторически для коррекции ЖД у беременных применялись препараты железа с дозой более 30 мг/сут.

¹ The global prevalence of anaemia in 2011. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564960>.

² Severe Maternal Morbidity in the United States. Available at: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/severematernalmorbidity.html>.

³ WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.

⁴ Severe Maternal Morbidity in the United States. Available at: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/severematernalmorbidity.html>.

Различные соединения железа демонстрируют свою эффективность в многочисленных исследованиях. Чаще других исследовалась эффективность и безопасность сульфата железа как наиболее часто назначаемого препарата железа для перорального применения. Однако метаанализ более 40 рандомизированных контролируемых исследований показал, что до 70% пациентов, которым назначали препараты железа перорально, испытывали значительные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, что снижало приверженность терапии [12]. Особенно затруднено лечение ЖДА в случаях плохой переносимости ферротерапии внутрь. Учитывая особенности влияния гормонального фона беременности на перистальтику кишечника, а также необходимость более длительного приема препарата в сравнении с небеременными, частота побочных эффектов препаратов железа для приема внутрь ожидаемо высока. Принимая во внимание лимиты суточного усвоения железа при пероральном приеме и нарастание потребностей в нем у плода, клиницисты нередко сталкиваются с невозможностью эффективной коррекции ЖД и его последствий.

Внутривенный метод введения железа создал абсолютно новые возможности для быстрой коррекции ЖДА во время беременности [13]. Благодаря ему тяжелые формы ЖДА в настоящее время не требуют трансфузии компонентов крови, а терапия анемии является этиотропной, а не симптоматической, что позволяет сохранить эффект длительное время. Яркий представитель парентеральных препаратов карбоксимальтозат железа (КМЖ) не только позволяет в кратчайшие сроки восполнить ЖД, но и характеризуется благоприятным профилем безопасности. Эта молекула не содержит декстран, что значительно снизило количество осложнений от парентерального введения железа. Данный вид терапии возможен после 12 нед. беременности, поскольку данных о безопасности применения в первом триместре недостаточно. Все препараты железа для внутривенного введения эффективны [14], но различаются между собой частотой побочных эффектов и возможностью ввести полную замещающую дозу в кратчайшие сроки. Мета-анализы рандомизированных исследований показали, что по сравнению с пероральным приемом внутривенное введение железа было связано со значительно более высоким уровнем гемоглобина после терапии среди беременных с ЖДА [15].

Внутривенное введение железа было связано с более оптимальной массой тела новорожденного (разница средневзвешенных значений 58,25 г, 95% доверительный интервал (ДИ) 5,57–110,94 г), более высокими уровнями неонатального ферритина (разница средневзвешенных значений 21,38 нг/мл, 95% ДИ 5,50–37,25 нг/мл). Частота побочных эффектов была достоверно ниже (относительный риск 0,34, 95% ДИ 0,20–0,57) и прекращение терапии (0,02% – при внутривенном и 2% – при пероральном приеме). В одном из недавних исследований беременные на сроке от 13 до 26 нед. с гемоглобином менее 10,0 г/дл были рандомизированы для приема

однократной дозы до 1000 мг КМЖ или перорального железа (60 мг элементарного железа 2 раза в день в течение 90 дней). Не было различий в частоте анемии через 4 нед. после лечения, при родах или через 4 нед. после родов, а также не было существенных различий в побочных эффектах [16]. Но пациенты из группы КМЖ исходно имели более тяжелую форму ЖДА по сравнению с теми, кто был рандомизирован в группу перорального железа. КМЖ длительное время применялся в случаях непереносимости ферротерапии внутрь или при наличии состояний, препятствующих адекватному усвоению железа в желудочно-кишечном тракте. В настоящее время, учитывая необходимость быстрой безопасной терапии ЖД во время беременности, накапливаются основания для пересмотра данных ограничений.

Цель – проанализировать возможности коррекции дефицита железа во время беременности КМЖ с позиций предотвращения клинических рисков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен опыт собственного применения препарата КМЖ, назначаемого при амбулаторном наблюдении пациентов на базе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (с октября 2015 по март 2022 г.). В ретроспективное исследование включены женщины с установленным диагнозом ЖДА во время беременности.

Критерии включения:

- срок беременности 13 недель и более;
- концентрация ферритина 30 нг/мл и менее в сочетании с анемическим синдромом.

Критерии исключения:

- срок беременности менее 13 недель;
- установленный диагноз активного гепатита или иной патологии печени с повышением трансаминаз;
- снижение концентрации ферритина менее 30 нг/мл в отсутствие анемического синдрома и снижения гемоглобина;
- реакции непереносимости на парентеральное введение препарата железа в анамнезе.

Это ретроспективное исследование женщин, обратившихся к специалистам отделения репродуктивной гематологии, которым было установлено ЖДС по данным обследования во время беременности. Все измерения и демографическая информация собирались в рамках амбулаторного консультирования. Парентеральное введение КМЖ проводилось в условиях дневного стационара или по месту жительства. Суммарная курсовая доза варьировала от 1000 до 2000 мг (в зависимости от массы тела и тяжести ЖДС), медиана составила 1500 мг. Повторные инфузии выполнялись с интервалом 7 дней. Лабораторные тесты выполнялись в нескольких сертифицированных лабораториях Москвы. Были проанализированы доступные данные женщин, которые получали инфузии КМЖ в амбулаторных условиях в период с сентября 2020 по апрель 2022 г. Образцы крови проанализированы до инфузии, через 3 и 6 нед. после начала терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследованы результаты терапии 152 женщин в возрасте 19–48 лет (медиана – 31 год), получавших КМЖ по поводу ЖД. Их характеристики представлены в *табл. 1*. Показанием к началу терапии у 91 (59,9%) женщины явилась анемия легкой степени (концентрация гемоглобина 90–109 г/л), у 32 (21%) – средней степени тяжести (80–89 г/л), у 15 (9,9%) – тяжелая анемия (менее 80 г/л). Дефицит железа без анемии сопровождался значительным анемическим синдромом и потребовал терапии КМЖ у 14 (9,2%) женщин. Во всех случаях диагностически значимо снижалась концентрация сывороточного ферритина. Результаты тестов на старте терапии показаны в *табл. 2*.

Важно отметить, что введение КМЖ при ЛЖД назначалось в случае выраженного анемического синдрома и неэффективности или непереносимости препаратов железа для перорального приема. В подавляющем большинстве случаев терапия КМЖ потребовалась в третьем триместре беременности – 108 (71%). Ферротерапия внутрь на более ранних сроках беременности проводилась 144 (94,7%) из обследованных женщин. Терапией первой линии избран КМЖ в 5,3% случаев после 32-й недели беременности.

После начала терапии контроль проводился через 3 (*табл. 3*) и 6 нед. (*табл. 4*). У всех женщин был хотя бы один контрольный визит через 3–4 нед. после инфузии (19–28 дней, медиана – 23 дня), повторное исследование было проведено 87 (57,2%) женщинам. Показатели гемоглобина, измеренные через 3 нед. после инфузии, были достоверно выше по сравнению с уровнями до инфузии ($p < 0,001$ для всех групп тяжести ЖД): $3,2 \pm 1,3$ г/л у женщин с ЛДЖ, $7,8 \pm 1,1$ г/л – с легкой степенью анемии, $14,7 \pm 1,2$ г/л – при умеренной анемии и $23,1 \pm 1,6$ г/л – в случаях тяжелой анемии. В данной точке контроля нормализации концентрации гемоглобина (более 110 г/л) удалось достигнуть полностью в группе анемии легкой степени, у 28 (87,5%) женщин со средней степенью анемии и у 3 (20%) беременных с тяжелой формой. Через 6 нед. после начала терапии обследованы 136 женщин, констатирована нормализация гемоглобина у 134 пациенток (98,5%), только у 2 беременных с исходно тяжелой формой анемии концентрация гемоглобина полностью не нормализовалась, но увеличилась с 59 до 107 г/л и с 63 до 108 г/л соответственно.

Субъективно у большинства женщин уже после первого введения КМЖ отмечено снижение выраженности анемических жалоб и общее улучшение самочувствия. Большая

● **Таблица 1.** Характеристики женщин (n = 152)

● **Table 1.** Characteristics of women (n = 152)

Показатель	Латентный железodefицит (n = 14)	Анемия легкой степени (n = 91)	Анемия средней степени тяжести (n = 32)	Анемия тяжелой степени (n = 15)
Многоплодие	4 (28,6%)	6 (6,6%)	8 (25%)	1 (6,6%)
Индекс массы тела более 25 кг/м ²	5 (35,7%)	14 (15,4%)	11 (34,4)	2 (13,3%)
Коморбидность	9 (64,3%)	41 (45%)	26 (81,25%)	9 (60%)
Выраженность анемического синдрома	14 (100%)	86 (94,5%)	32 (100%)	15 (100%)

● **Таблица 2.** Показатели крови перед началом терапии карбоксимальтозатом железа (n = 152)

● **Table 2.** Blood values before initiation of ferric carboxymaltose therapy (n = 152)

Показатель	Латентный железodefицит (n = 14)	Анемия легкой степени (n = 91)	Анемия средней степени тяжести (n = 32)	Анемия тяжелой степени (n = 15)
Гемоглобин, г/л	115 (110–127)	102 (91–108)	86 (80–89)	76 (59–79)
Ферритин, нг/мл	19 (6–30)	16 (11–28)	17 (12–28)	12 (10–30)

● **Таблица 3.** Показатели крови через 3 недели после начала терапии карбоксимальтозатом железа (n = 152)

● **Table 3.** Blood values at 3 weeks after initiation of ferric carboxymaltose therapy (n = 152)

Показатель	Латентный железodefицит (n = 14)	Анемия легкой степени (n = 91)	Анемия средней степени тяжести (n = 32)	Анемия тяжелой степени (n = 15)
Гемоглобин, г/л	128 (116–134)	122 (110–138)	115 (104–136)	108 (101–79)
Ферритин, нг/мл	126 (94–214)	96 (71–148)	107 (41–180)	74 (24–108)

● **Таблица 4.** Показатели крови через 6 недель после начала терапии карбоксимальтозатом железа (n = 136)

● **Table 4.** Blood values at 6 weeks after initiation of ferric carboxymaltose therapy (n = 136)

Показатель	Латентный железodefицит (n = 11)	Анемия легкой степени (n = 80)	Анемия средней степени тяжести (n = 30)	Анемия тяжелой степени (n = 15)
Гемоглобин, г/л	121 (114–137)	120 (112–132)	118 (110–128)	114 (107–121)
Ферритин, нг/мл	78 (64–128)	92 (62–121)	74 (48–95)	62 (51–116)

● **Таблица 5.** Жалобы и общее состояние женщин с железодефицитными состояниями
● **Table 5.** Complaints and overall health status of women with iron deficiency conditions

Жалоба	До начала терапии (n = 152)	Через 5–7 дней (n = 152)	Через 3 недели (n = 152)	Через 6 недель (n = 136)
Слабость	141 (92,7%)	109 (71,7%)	27 (17,8%)	6 (4,4%)
Сонливость	136 (89,5%)	94 (61,8%)	35 (23%)	9 (6,6%)
Головокружение	71 (46,7%)	54 (35,5%)	12 (7,9%)	2 (1,5%)
Учащенное сердцебиение	98 (64,5%)	71 (46,7%)	56 (36,8%)	16 (11,8%)
Одышка при незначительной нагрузке	106 (69,7%)	74 (48,7%)	34 (22,4%)	5 (3,7%)
Дискомфорт в ногах	52 (34,2%)	43 (28,3%)	28 (18,4%)	16 (11,8%)

часть женщин уже в течение первой недели после введения КМЖ субъективно отметили улучшение самочувствия: 92,8% – в группе ЛЖД, 90% беременных с легкой анемией, 73,3% – с анемией средней степени тяжести, 93,3% – при тяжелой анемии. Динамика состояния представлена в *табл. 5*.

Препарат КМЖ вводился в условиях медучреждения внутривенно капельно, далее женщины наблюдались не менее 30 мин на предмет возможных реакций. Переносимость в целом была удовлетворительной. Реакций немедленного типа, которые не позволили бы ввести расчетную дозу препарата, не зарегистрировано. Отсроченные реакции наблюдались у 16 (10,5%) женщин. Тяжелые реакции в виде гипотензии в сочетании с тошнотой отмечены лишь дважды (1,3%) и благополучно купированы в течение 30 мин. Виды зарегистрированных побочных реакций представлены в *табл. 6*. Наиболее частым нежелательным явлением была головная боль, которая наблюдалась у 12 женщин (7,9%).

Исходы беременности проанализированы у 126 женщин, получавших терапию КМЖ во время беременности. Все они завершились живорождением: родились 140 детей, в том числе 14 двоен (*табл. 7*). Подавляющее большинство беременностей завершились своевременными родами. Частота преждевременных родов составила 9,5%, при этом половина из них – по причине истмико-цервикальной недостаточности. Среди остальных случаев преждевременных родов (4,7%) плацентарная недостаточность диагностирована в 2,4% случаев, причем у 1,6% из них полной нормализации гемоглобина к моменту родоразрешения не достигнуто. Это дополнительно подчеркивает важность своевременной коррекции анемии во избежание осложнений.

Основные данные о 140 новорожденных от 126 матерей, получавших во время беременности КМЖ, свидетельствуют об отсутствии негативного влияния на исходы беременности. Пороков развития, неонатальной смертности и значимой заболеваемости в первые дни жизни у новорожденных не зафиксировано. Полученные данные подтверждают предшествующие данные об эффективности и безопасности КМЖ во время беременности.

Ограничением нашего исследования является отсутствие контрольной группы и ретроспективный характер данных. Однако преимуществом является то, что большая когорта неселектированных пациентов отражает клиническую практику амбулаторного приема в крупном акушерском центре и демонстрирует явную пользу этой стратегии терапии в улучшении исходов у женщин во время беременности.

● **Таблица 6.** Побочные эффекты (n = 152)
● **Table 6.** Side effects (n = 152)

Симптом	Частота
Головная боль	12 (7,9%)
Кожная реакция	7 (4,6%)
Лихорадка	3 (1,9%)
Артериальная гипотензия	2 (1,3%)
Тошнота	9 (5,9%)
Боль в животе	4 (2,6%)
Метеоризм	3 (1,9%)
Одышка	1 (0,6%)

● **Таблица 7.** Исходы беременности (n = 126)
● **Table 7.** Pregnancy outcomes (n = 126)

Исход беременности	Частота
Живорождение	126 (100%)
Своевременные роды	114 (90,5%)
Преждевременные роды (до 37 недель)	12 (9,5%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая сохранение высокой частоты встречаемости ЖД у беременных женщин и нарастающие потребности плода с увеличением срока гестации, вопрос его быстрой и безопасной коррекции остается крайне актуальным. Применение КМЖ во время беременности стало абсолютно революционным подходом к терапии ЖДА. Появилась возможность не только улучшить самочувствие женщины в кратчайшие сроки без применения повторных трансфузий компонентов крови, но и оптимизировать исходы беременности [1, 13–20]. ЖДА без своевременной коррекции негативно влияет на исходы беременности, способствует снижению массы тела новорожденных и повышению частоты перинатальных осложнений⁵ [2, 21].

В последние годы доступность различных препаратов для ферротерапии внутри значительно снизила частоту

⁵ The global prevalence of anaemia in 2011. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564960>; Severe Maternal Morbidity in the United States. Available at: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/severematernalmorbidity.html>.

тяжелых форм анемии: в нашем исследовании 9,9% женщин страдали тяжелой формой ЖДА. При этом распространенность нетяжелых затяжных форм ЖД остается высокой⁶ [6, 20]. Возможность однократного введения 1000 мг КМЖ фактически исключает усугубление тяжести ЖДА на этапе подготовки к родам, что и является причиной перинатальных осложнений при ЖД. Полученные данные позволяют рассчитывать на нормализацию гемоглобина у подавляющего большинства беременных через 6 нед. (98,5%), в том числе при исходно тяжелых формах. Через 3 нед. после первого введения адекватной дозы КМЖ нормализация концентрации гемоглобина достигнута у всех беременных с ЖДА легкой степени и у 87,5% женщин со средней степенью анемии. При этом выраженность анемического синдрома драматически снижается уже в течение первой недели после начала терапии, что значительно улучшает качество жизни беременных женщин (табл. 5).

Частота побочных эффектов составила 10,5% (табл. 6), что ниже, чем у большинства препаратов для приема внутрь [12, 15] и иных доступных парентеральных препаратов железа [13, 14, 16]. При этом частота тяжелых реакций в виде артериальной гипотензии и одышки не превышает 2%. Это важные данные, свидетельствующие о возможности, а нередко и необходимости амбулаторного назначения КМЖ беременным. До настоящего времени встречается немотивированный отказ ряда медицинских учреждений в терапии КМЖ во время беременности.

Исходы беременности в обследованной группе благоприятны: не зафиксировано ни одного случая гибели плода или новорожденного. Частота преждевременных родов составила 9,5%, в том числе 4,8% – по причине истмико-цервикальной недостаточности. Диагноз преэклампсии

установлен 3 (2,4%) беременным, в том числе тяжелой формы – 1 (0,8%). Важно отметить, что это ниже, чем средняя встречаемость в общей популяции, где частота преэклампсии варьирует от 2 до 8% [18].

Высокая эффективность, благоприятный профиль переносимости КМЖ и исходов беременности ставят вопрос о целесообразности изменения подходов к терапии ЖДА у беременных, а именно о применении КМЖ как терапии ЖДА первой линии независимо от степени тяжести на сроке беременности более 13 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время необходимость терапии ЖДС во время беременности не вызывает сомнений как в свете качества жизни женщины, так и с целью оптимизации исходов беременности и здоровья новорожденных.

Применение препаратов железа внутрь остается первой линией терапии ЖДС до 34 нед. беременности, но не всегда позволяет рассчитывать на достижение эффекта. КМЖ зарекомендовал себя как эффективный и безопасный подход к терапии ЖДС у беременных. Возможности преодолеть лимиты усвоения железа в ЖКТ, быстрота достижения эффекта, легкая переносимость, максимально возможная доза на одно введение и простота применения в амбулаторных условиях – эти характеристики КМЖ позволяют повсеместно эффективно применять его у беременных со второго триместра беременности. Полученные данные позволяют рассчитывать на пересмотр клинических рекомендаций по терапии ЖДА у беременных в пользу более раннего назначения КМЖ.

Поступила / Received 26.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2024
Принята в печать / Accepted 12.03.2024

⁶ Severe Maternal Morbidity in the United States. Available at: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/severematernalmorbidity.html>.

Список литературы / References

- Lewkowicz AK, Tuuli MG. Identifying and treating iron deficiency anemia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;(1):223–228. <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000474>.
- Earl R, Woteki CE (eds.). *Iron Deficiency Anemia: Recommended Guidelines for the Prevention, Detection, and Management Among U.S. Children and Women of Childbearing Age*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1993. <https://doi.org/10.17226/2251>.
- Auerbach M, Abernathy J, Juul S, Short V, Derman R. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(6):1002–1005. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1619690>.
- Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol*. 2021;138(2):e55–e64. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004477>.
- Janbek J, Sarki M, Specht IO, Heitmann BL. A systematic literature review of the relation between iron status/anemia in pregnancy and offspring neurodevelopment. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(12):1561–1578. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0400-6>.
- Means RT. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):447. <https://doi.org/10.3390/nu12020447>.
- Lee S, Guillet R, Cooper EM, Westernman M, Orlando M, Kent T et al. Prevalence of anemia and associations between neonatal iron status, hepcidin, and maternal iron status among neonates born to pregnant adolescents. *Pediatr Res*. 2016;79(1-1):42–48. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.183>.
- Drukker L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*. 2015;55(12):2799–2806. <https://doi.org/10.1111/trf.13252>.
- Tunkiy K, Moodley J. Anemia and pregnancy outcomes: a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(19):2594–2598. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1349746>.
- Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Peirano PD, Gregas M, Lozoff B, Nelson CA. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr*. 2012;160(6):1027–1033. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.011>.
- Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Zhao Z, Georgieff M et al. Impact of Fetal-Neonatal Iron Deficiency on Recognition Memory at 2 Months of Age. *J Pediatr*. 2015;167(6):1226–1232. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.035>.
- Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e01117383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.01117383>.
- Froessler B, Gajic T, Dekker G, Hodyl NA. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):75–82. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4782-9>.
- Qassim A, Mol BW, Grivell RM, Grzeskowiak LE. Safety and efficacy of intravenous iron polymaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnancy: A systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018;58(1):22–39. <https://doi.org/10.1111/ajo.12695>.
- Lewkowicz AK, Gupta A, Simon L, Sabol BA, Stoll C, Cooke E et al. Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2019;39(4):519–532. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0320-2>.
- Pasricha SR, Mwambi MN, Moya E, Ataide R, Mzembe G, Harding R et al. Ferric carboxymaltose versus standard-of-care oral iron to treat second-trimester anaemia in Malawian pregnant women: a randomised controlled

- trial. *Lancet*. 2023;401(10388):1595–1609. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00278-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00278-7).
17. Harsoor V, Chikkagowdra S, Aniruddha RH, Vanaja D. Safety and efficacy of ferric carboxy maltose in pregnant women-a pilot study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2021;10(2):647–652. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20210321>.
 18. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237–e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>.
 19. Барциц МК, Сафроненко АВ, Ганцгорн ЕВ, Уманский МН. Оценка эффективности применения железа карбоксимальтозата на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):83–88. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-4-83-88>.
 20. Барковская НА, Вартанов ВЯ, Куркина ОВ, Каткова НЮ, Шифман ЕМ. Проблемы диагностики железодефицитной анемии акушерской практике. *Вестник акушерской анестезиологии*. 2021;4(4):4–14. <https://doi.org/10.24412/2686-8032-2021-442-4-15>.
 21. Сухих ГТ, Серов ВН, Адамян ЛВ, Филиппов ОС, Башмакова НВ, Баев ОР и др. *Кровесберегающие технологии в акушерской практике: клинические рекомендации (протокол)*. М.; 2014. 43 с. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Krovosberegayushhie-tehnologii-v-akusherskoj-praktike.pdf>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Виноградова Мария Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева, врач-гематолог, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; mary-grape@ya.ru

Серебрянская Диана Сергеевна, врач – акушер-гинеколог, трансфузиолог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; diaser@inbox.ru

Information about the authors:

Maria A. Vinogradova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology named after Acad. I.A. Kassirsky and Acad. A.I. Vorobyev, Hematologist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; mary-grape@ya.ru

Diana S. Serebriyskaya, Obstetrician-Gynecologist, Transfusiologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; diaser@inbox.ru

Опыт применения вагинальной терапевтической системы с динопростомом для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения

Д.А. Бабич¹, <https://orcid.org/0000-0002-3264-2038>, d_babich@oparina4.ru

О.Р. Баев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, o_baev@oparina4.ru

В.Д. Пивень¹, <https://orcid.org/0009-0006-4101-0020>, violettapiven9@gmail.com

И.В. Эдильберг², <https://orcid.org/0000-0003-4194-8730>, i_edilberg@oparina4.ru

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

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

Резюме

Введение. На сегодняшний день преиндукция и индукция родов являются одним из способов улучшения материнских и перинатальных исходов. В связи с этим частота индуцированных родов неуклонно возрастает.

Цель. Определить эффективность и безопасность вагинальной терапевтической системы с динопростомом для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения.

Материалы и методы. В исследование включена 81 женщина с одноплодной беременностью 37 нед. и более, головным предлежанием плода, с неготовностью родовых путей и наличием показаний к индукции родов. Для подготовки шейки матки к родам устанавливали систему вагинальную терапевтическую (СВТ) с динопростомом на 24 ч. При отсутствии родовой деятельности, после удаления системы из влагалища в зависимости от зрелости шейки матки производили дополнительную подготовку и приступали к родовозбуждению.

Результат. После подготовки вагинальной системой терапевтической с динопростомом оценка по шкале Бишоп увеличилась в среднем на 2 балла. В 77,78% роды начались до удаления системы с динопростомом. В 71,6% произошли влагалищные роды. Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения – 28,4%. Частота неуспеха индукции родов – 2,47%. Все дети родились живыми. Масса тела при рождении соответствовала популяционной. Не было инфекционных осложнений и существенных побочных эффектов.

Заключение. СВТ с динопростомом является эффективным методом подготовки шейки матки (увеличение оценки по Бишоп в среднем на 2 балла, $p < 0,05$) и индукции родов (начало родовой деятельности на фоне СВТ в 78% наблюдений) с хорошим профилем безопасности (серьезных неблагоприятных и побочных эффектов не было).

Ключевые слова: родовозбуждение, подготовка шейки матки к родам, индукция родов, преиндукция родов, динопростон, оценка по Бишоп

Для цитирования: Бабич ДА, Баев ОР, Пивень ВД, Эдильберг ИВ. Опыт применения вагинальной терапевтической системы с динопростомом для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения. *Медицинский совет*. 2024;18(4):111–117. <https://doi.org/10.21518/ms2024-082>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of dinoprostone vaginal insert using for cervical ripening and induction of labor

Dmitrii A. Babich¹, <https://orcid.org/0000-0002-3264-2038>, d_babich@oparina4.ru

Oleg R. Baev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971>, o_baev@oparina4.ru

Violetta D. Piven¹, <https://orcid.org/0009-0006-4101-0020>, violettapiven9@gmail.com

Irina V. Edilberg², <https://orcid.org/0000-0003-4194-8730>, i_edilberg@oparina4.ru

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

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

Abstract

Introduction. Presently, preinduction and induction of labour is one of the approaches to improve maternal and perinatal outcomes. In this regard, the rate of labour induction is steadily increasing.

Aim. To determine the efficacy and safety of dinoprostone vaginal insert for cervical ripening and labor induction.

Materials and methods. The study included 81 women with a singleton pregnancy of 37 weeks. and more, cephalic presentation of the fetus, with the birth canal not ready and the presence of indications for induction of labor. Dinoprostone vaginal insert was placed for 24 hours or till onset of labor. After removal of the dinoprostone vaginal insert patient was undergoing cervical

assessment by digital Bishop Score immediately. If labor didn't start spontaneously, additional cervical ripening procedures may be considered or labor induction.

Result. The Bishop score increased on average by 2 points after cervical ripening with dinoprostone vaginal insert. 77.78% of patients went into labor before dinoprostone vaginal insert removing. 71.6% of the women had the vaginal birth. The cesarean section rate was 29.6%. Failed labor induction was observed in 2.47% cases. All the children were born alive. The average weight of newborns corresponded to the general population. No infectious complications or significant side effects were recorded in the study.

Conclusion. The use of dinoprostone vaginal insert is an effective method for cervical ripening (increase in Bishop score by an average of 2 points, $p < 0.05$) and labor induction (onset of labor before removal of SVT in 78% of cases) with a good safety profile (there were no serious adverse or side effects).

Keywords: labor induction, cervical ripening, dinoprostone vaginal insert

For citation: Babich DA, Baev OR, Piven VD, Edilberg IV. Experience of dinoprostone vaginal insert using for cervical ripening and induction of labor. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-082>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Подготовка шейки матки к родам (преиндукция родов) – мероприятия, направленные на созревание шейки матки при отсутствии или недостаточной ее готовности к родам. Родовозбуждение (индукция родов) – индуцирование родовой деятельности при достижении зрелости родовых путей с целью родоразрешения через естественные родовые пути [1].

На сегодняшний день преиндукция и индукция родов являются одним из способов улучшения материнских и перинатальных исходов. В связи с этим частота индуцированных родов неуклонно возрастает во всем мире и, по данным разных источников, варьируется в пределах 9,6–33% [2, 3].

Подготовка шейки матки (преиндукция родов) имеет важное значение для повышения эффективности родовозбуждения. Известны фармакологические и механические методы преиндукции родов, которые различаются механизмом действия, частотой побочных эффектов и противопоказаниями к применению. Несмотря на меньшее, по сравнению с фармакологическими методами, количество противопоказаний, механические методы проигрывают в комфортности для пациенток и требуют специальных условий применения. Некоторые профессиональные сообщества, признавая сопоставимую эффективность механических и фармакологических препаратов для подготовки шейки матки к родам, рекомендуют отдавать предпочтение последним¹. Однако индукция родов не всегда бывает успешной, в зависимости от выбранных критериев и изучаемой популяции частота неудачи колеблется от 2 до 27% [4]. Поэтому вопрос об оптимальном способе или методе подготовки шейки матки к родам и родовозбуждению остается актуальным и дискуссионным [5].

В клинической практике для подготовки шейки матки к родам в настоящее время широко применяют фармакологические препараты простагландинов E1 и E2 [6]. В Российской Федерации (РФ) для преиндукции и индукции родов сертифицирован только препарат простагландина E2 – динопростон, который выпускают в форме

геля (интрацервикального) и вставки-вкладыша (системы вагинальной терапевтической; СВТ) [7]. Влагалищная форма препарата с длительно высвобождающимся динопростомом (вставка-вкладыш, или СВТ) была сертифицирована в РФ в 2022 г. По данным литературы, СВТ с динопростомом значительно повышает вероятность родов через естественные родовые пути в течение 24 ч от начала подготовки шейки матки к родам по сравнению с гелевой формой препарата ($p = 0,003$) (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,34–4,13). К преимуществам СВТ относится кратность применения и возможность быстрого и одномоментного удаления при начале схваток, возникновении каких-либо осложнений или нежелательных реакций [8]. В опубликованных на данный момент работах, посвященных применению СВТ динопростомом в отечественной клинической практике, отмечается небольшой размер выборки пациенток, а также заключение авторов о перспективности продолжения исследований [9, 10].

В связи с вышеизложенным дальнейшее изучение применения СВТ является актуальной задачей.

Целью исследования явилось определение эффективности и безопасности применения СВТ с динопростомом для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное когортное исследование эффективности и безопасности применения СВТ с динопростомом для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения (преиндукции и индукции родов) проведено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России (далее – Центр) с 30.08.2023 по 13.01.2024. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Центра. Исследование проводили в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (1964, 2013). Все участницы подписали добровольное информированное согласие.

В исследование была включена 81 беременная женщина с показаниями к подготовке шейки матки к родам и родовозбуждению.

Критериями включения в исследование служили возраст пациенток 18–45 лет; одноплодная беременность;

¹ Inducing labour. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng207>.

головное предлежание плода; срок беременности 37 нед. и более; неготовность родовых путей на момент включения в исследование (оценка по шкале Бишоп 6 баллов и менее); отсутствие противопоказаний к влагалищным родам и применению других препаратов для подготовки к родам (мифепристон, простагландин E₂, окситоцин); подписанное информированное согласие. Критериями не включения в исследование явились миома или аномалии развития матки; предшествующее родоразрешение путем операции кесарева сечения; тяжелые заболевания сердца; артериальная гипертензия 160/100 мм рт. ст. и выше; выраженные нарушения функции печени, почек, надпочечников; тазовое предлежание плода; многоводие; предполагаемая масса плода менее 2000 г и более 4500; активная герпесвирусная инфекция; показатели кардиотокографии, указывающие на нарушение состояния плода; наличие показаний к плановому родоразрешению путем операции кесарева сечения.

СВТ представляет собой внутривлагалищный вкладыш прямоугольной формы с закругленными краями, который состоит из небiorазлагаемого 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).

Женщины, включенные в исследование, получали разъяснение от врача-исследователя о показаниях к индукции родов, последовательности проведения процедуры, возможных осложнениях, побочных эффектах и исходах. После подписания информированного согласия, сбора анамнеза, общего и акушерского обследования, оценки состояния плода пациенткам устанавливали СВТ с динопростонном в задний свод влагалища в соответствии с инструкцией производителя.

Проводили наблюдение за состоянием беременной, плода. При отсутствии родовой деятельности через 24 ч производили повторную оценку зрелости родовых путей.

Начало родов определяли как появление регулярных маточных сокращений (2–3 за 10 мин. и более) с прогрессирующим сглаживанием и открытием шейки матки. Активной фазой родов считали достижение полного сглаживания и открытия шейки матки на 5 см и более.

Показаниями к удалению СВТ с динопростонном являлись истечение периода 24 ч после введения; полное «созревание» шейки матки (8 баллов и более по шкале Бишоп); начало родов; тахисистолия (больше 5 схваток за 10 мин) или гипертонус матки (продолжительность схватки более 90–120 с); признаки нарушения состояния плода; признаки выраженного системного эффекта у матери (гипотензия, тахикардия).

Критерием отсутствия эффекта от применения СВТ с динопростонном являлась невозможность достичь созревания шейки матки в течение 24 ч.

По достижении степени зрелости шейки матки 8 баллов и более производили амниотомию с целью родоразрешения.

При отсутствии схваток в течение 4 ч после амниотомии приступали к родоразрешению окситоцином в соответствии с протоколом Центра.

Критерием отсутствия эффекта от родоразрешения окситоцином являлось отсутствие эффективных схваток с раскрытием шейки матки в течение 4 ч.

До и после установки СВТ с динопростонном, ее удаления и амниотомии, а также непрерывно в процессе инфузии окситоцина и во время родов проводили оценку состояния плода с помощью кардиотокографии (классификация FIGO 2015 г.).

Первичными оценками исхода являлись изменение оценки по шкале Бишоп после удаления СВТ; интервал от установки СВТ до начала родов и интервал до родоразрешения (влагалищным путем); количество женщин, родивших влагалищным путем в течение 24 ч от установки СВТ; частота отсутствия эффекта от подготовки к родам и родоразрешения.

Вторичными оценками исхода являлись частота и выраженность нежелательных реакций при проведении подготовки шейки матки к родам СВТ; метод родоразрешения; частота маточной тахисистолии; необходимость в родоразрешении или родостимуляции окситоцином; продолжительность родов и безводного промежутка; исходы для новорожденных.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics Trial Version (разработчик – IBM Corporation, США), Jamovi (разработчик – JASP), MedCalc Trial Version (разработчик – MedCalc Software Ltd, Бельгия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии. Первичный исход также рассматривался как подвергнутые цензуре данные, связанные с благоприятным исходом (неосложненные роды, без кесарева сечения). Оценка проводилась с использованием метода Каплана – Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст включенных в исследование пациенток составил 32,1 (4,1) года. 70,37% (57) беременных женщин были первородящими. Медиана срока на момент включения в исследование составила 277 (271–281) дней. Степень зрелости шейки матки по шкале Бишоп колебалась от 1 до 6 баллов, а медиана составила 3 (2–3) балла и была оценена как «незрелая» у всех беременных.

Показаниями к подготовке шейки матки к родам и родовозбуждению являлись:

- тенденция к перенашиванию – 14 (17,28%);
- преждевременный разрыв плодных оболочек – 13 (16,05%);
- высокая вероятность формирования клинически узкого таза при пролонгировании беременности: крупный плод – 12 (14,81%);
- анатомически узкий таз – 11 (13,58%);
- осложненное течение беременности (сахарный диабет) – 11 (13,58%);
- гипертензивные нарушения (включая преэклампсию) – 6 (7,41%).

У 11 (13,58%) пациенток показанием к проведению подготовки шейки матки к родам и родовозбуждению явилось соматическое заболевание (в том числе онкологическое) и отягощенный анамнез; по одному наблюдению (1,23%) – с маловесным плодом, задержкой роста плода и внутрипеченочным холестазом.

В 54 (66,67%) наблюдениях установка СBT была проведена на фоне предварительной подготовки шейки матки мифепристоном (из них 40 (68,97%) пациенток были первородящими; 9 (69,23%) – с преждевременным разрывом плодных оболочек).

Частота неудовлетворительного результата от подготовки шейки матки (отсутствие созревания шейки матки) составила 2,47%. В то же время не было ни одного наблюдения, где не удавалось достичь результата при индукции родов окситоцином после созревания шейки матки.

Как показали полученные результаты, в 77,78% наблюдений роды начались на фоне установленной СBT (табл.). В остальных наблюдениях (за исключением двух с отсутствием эффекта) медиана увеличения оценки по Бишоп составила 2 балла ($p < 0,05$). В половине наблюдений роды протекали на фоне нейроаксиальной аналгезии. Слабость родовой деятельности отмечена в 18% наблюдений, при этом средняя продолжительность родостимуляции составила 280 (145,26) мин. У одной пациентки развилось умеренное послеродовое кровотечение, которое было успешно остановлено консервативными мероприятиями.

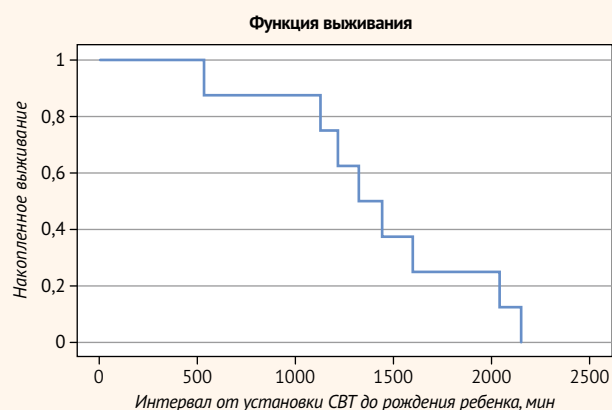
У остальных женщин развилась родовая деятельность. Средняя продолжительность родов составила 7 ч, безводного промежутка 4 ч (табл.). В 65,43% наблюдений интервал от установки СBT до родоразрешения через естественные родовые пути составил не более 24 ч (рис.).

В 71,6% наблюдений произошли роды через естественные родовые пути. У 1 женщины произведена операция вакуум-экстракции плода в связи с признаками его острой гипоксии во втором периоде родов.

- Таблица. Материнские исходы
- Table. Maternal outcomes

Характеристики	Me (IQR) M (SD) Абс. число (%)	Мин–макс
Оценка по Бишоп до установки СBT	4 (3–4)	1–6
Предварительная подготовка мифепристоном	54 (66,67)	–
Оценка по Бишоп после удаления СBT	5 (4,5–5,5)	2–8
Прирост оценки по Бишоп	2 (1–3)	1–6
Начало родов спонтанно на фоне СBT	63 (77,78)	–
Интервал установка СBT – начало родов, мин	420 (240–720)	60–2430
Интервал установка СBT – родоразрешение (влагалищным путем), мин	740 (603–1116)	344–1834
Количество родов в течение 24 ч от установки СBT	53 (65,43)	–
Отсутствие эффекта от подготовки шейки матки к родам	2 (2,47)	–
ПРПО на фоне СBT	6 (7,41)	–
Тошнота, рвота	1 (1,23)	–
Маточные сокращения	18 (22,22)	–
Боли в животе	1 (1,23)	–
Течение родов		
Амниотомия для родовозбуждения	6 (7,41)	–
Родовозбуждение окситоцином	6 (7,41)	–
Продолжительность родов, мин	420,24 (146,08)	190–946
Продолжительность безводного промежутка, мин	245,5 (133,75–463,25)	40–3450
Нейроаксиальная аналгезия в родах	51 (62,96)	–
Слабость родовой деятельности	11 (18,3)	–
Частота родостимуляции окситоцином	10 (12,35)	–
Эпизиотомия / разрыв промежности	16 (19,75)	–
Показания к кесареву сечению		
Острая гипоксия плода в родах	10 (43,48)	–
Клинически узкий таз	5 (21,74)	–
Упорная слабость родовой деятельности	4 (17,39)	–
Отсутствие эффекта от преиндукции / индукции родов	2 (8,7)	–
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в родах	1 (4,35)	–
Косое положение плода	1 (4,35)	–
Метод родоразрешения		
Влагалищные роды (в т. ч. 1 вакуум-экстракция плода)	58 (71,6)	–
Оперативное родоразрешение, в т. ч.	24 (29,63)	–
Кесарево сечение	23 (28,4)	–

- **Рисунок.** Время от установки системы вагинальной терапевтической до родоразрешения (влагалищные роды) в минутах. Медиана 1338 (95% ДИ 1019,24–1656,74)
- **Figure.** Dinoprostone vaginal insertion-to-delivery interval (vaginal delivery), min. Median 1338 (95% CI 1019,24–1656,74)



Родоразрешение путем операции кесарева сечения проведено в 28,4% наблюдений, показания представлены в *таблице*. Таким образом, общая частота оперативного родоразрешения составила 29,63%.

В работе не было тяжелых осложнений и существенных побочных эффектов, связанных с воздействием препаратов, как со стороны женщины, так и со стороны плода. В 22,2% женщины отмечали предвестниковые схватки. В одном наблюдении имели место тошнота и однократная рвота, в другом – беременная отмечала боль в нижних отделах живота, которая не нарушала ее состояния и, вероятно, могла быть связана со схватками-предвестниками. Не было наблюдений диареи, кровянистых выделений и преждевременной отслойки плаценты во время экспозиции СВТ.

Во всех наблюдениях родились живые дети. Масса тела новорожденных колебалась от 2260 до 4562 граммов и в среднем составила 3455 граммов. При этом частота рождения крупных плодов составила 11,11%. Двое детей родились с оценкой по Апгар на 5-й мин. менее 7 баллов (4 и 6 баллов соответственно). Они были переведены в отделение интенсивной терапии новорожденных для обследования и наблюдения с последующим переводом в отделение патологии, выписаны в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов исследования показал, что наиболее часто подготовка шейки матки и родовозбуждение встречаются у первородящих женщин и наиболее частыми показаниями являются преждевременный разрыв плодных оболочек и тенденция к перенашиванию беременности, что совпадает с данными литературы [11–14].

В нашей работе после удаления СВТ увеличение степени «зрелости» шейки матки при оценке по шкале Бишоп составило 2 балла и соответствует опубликованным ранее данным [10, 15]. Однако в исследовании J.K. Gupta et al. в 2022 г. – оценки по шкале Бишоп составили в среднем 3 балла [12]. Следует учитывать, что при недостаточной «зрелости» шейки матки после удаления СВТ может

потребоваться проведение дополнительных мероприятий по подготовке к родам. По данным K. Rankin et al. в 2018 г., необходимость в применении дополнительной подготовки шейки матки при использовании влагалищной вставки с мизопростолом реже, чем с динопростомом [16].

Как уже было указано выше, 77,78% пациенток вступили в роды на фоне установленной СВТ. Это подтверждает то, что динопростон как синтетический аналог простагландина E2 играет важную роль в процессе «созревания» шейки матки и развития родовой деятельности, стимулируя выработку эндогенного простагландина F2a и повышая чувствительность миометрия к воздействию эндогенного окситоцина [8].

В нашем исследовании родовозбуждение окситоцином не являлось рутинной частью протокола и было применено только в 7,41% наблюдений, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности подготовки с помощью СВТ с динопростомом. Общая частота применения окситоцина в нашей работе составила 20,99%, что ниже, чем в других работах – 26–57% [17].

Средняя продолжительность родов и интервал от установки СВТ до начала родов и средняя продолжительность родов в нашем исследовании составляли около 7 ч. Интервал от установки СВТ до родоразрешения был около 12 ч, а по данным литературы – этот показатель варьировал от 13 до 29 ч. В 65,43% наблюдений женщины были родоразрешены в течение первых 24 ч от начала мероприятий по подготовке шейки матки. По данным других исследований, показатель интервала от начала индукции до родоразрешения колеблется от 12 до 36 ч, процент влагалищных родов в течение первых суток от начала преиндукции составляет 42,4–55,7% [11, 13, 17–19].

Слабость родовой деятельности в нашем исследовании отмечена у 18,3% рожениц, что соответствует результатам в подобных исследованиях [20]. Вместе с тем частота использования окситоцина с целью родостимуляции в нашем исследовании составляла 12,35%, в то время как в других работах этот показатель колебался в пределах 13–58,7% [11, 18, 21, 22].

В нашем исследовании подготовка шейки матки и родовозбуждение завершились родами через естественные родовые пути в 71,6% наблюдений, частота кесарева сечения составила 28,4%. По данным литературы, при использовании вагинальной формы динопростона для индукции родов частота влагалищных родов составляет 67,6–72,9%, а кесарева сечения – 32,4–58,6% [8, 23].

Все дети от матерей, участвовавших в исследовании, родились живыми. Масса тела при рождении соответствовала популяционной. Частота оценки по шкале Апгар 7 баллов и ниже на 5-й мин. после рождения в нашем исследовании составила 2,47%, в то время как у других исследователей данный показатель составил 2,5–3,7% [12, 24].

В процессе исследования не зарегистрировано инфекционных осложнений и существенных побочных эффектов. Вместе с тем, частота и выраженность этих проявлений были ниже, чем указано в доступных на сегодня литературных источниках [5, 24].

В настоящее время в литературе существует несколько определений успеха/неуспеха индукции родов.

Наиболее часто для определения этих понятий используют частоту влажных родов, спонтанных влажных родов, родоразрешения в первые 24 ч от начала мероприятий [4, 25–29]. Частота неуспеха преиндукции (отсутствие созревания шейки матки) составила по нашим данным 2,47%, в то же время в нашем исследовании не было ни одного наблюдения отсутствия эффекта от родовозбуждения окситоцином после достижения «зрелости» шейки матки. По данным других авторов, частота неуспеха индукции родов при использовании влажных форм динопростона колеблется в пределах 7–18% [19, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, система вагинальная терапевтическая с динопростомом является эффективным методом подготовки шейки матки (увеличение оценки по Бишоп в среднем на 2 балла, $p < 0,05$) и индукции родов (начало родовой деятельности на фоне СВТ в 78% наблюдений) с хорошим профилем безопасности (серьезных неблагоприятных и побочных эффектов не было).

Поступила / Received 14.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2024

Принята в печать / Accepted 05.03.2024

Список литературы / References

- Баев ОР, Петрухин ВА, Логутова ЛС, Зазерская ИЕ, Солодовникова НГ, Фаткуллин ИФ и др. Клинические рекомендации. Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение). М.; 2021. 61 с. Режим доступа: <https://sudact.ru/aw/klinicheskie-rekomendatsii-neudachnaia-popytka-stimulatsii-rodov-podgotovka/>.
- Pergialiotis V, Panagiotopoulos M, Constantinou T, Vokotopoulou LV, Koumenis A, Stavros S et al. Efficacy and safety of oral and sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labour: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(3):727–775. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06867-9>.
- Agarwal M, Sinha S, Nitu N, Roy R, Kunwar K, Kumar P et al. Quantitative sonoelastography of the uterine cervix in predicting successful outcome of induction of labour. *SAGE Open Med*. 2023;(11):20503121231166637. <https://doi.org/10.1177/20503121231166637>.
- Freret TS, Woods GT, James KE, Kaimal AJ, Clapp MA. 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>.
- Anh ND, Duc TA, Ha NT, Giang DT, Dat DT, Thuong PH et al. Dinoprostone Vaginal Insert for Induction of Labor in Women with Low-Risk Pregnancies: A Prospective Study. *Med Arch*. 2022;76(1):39–44. <https://doi.org/10.5455/medarch.2022.76.39-44>.
- Mazzoli I, O'Malley D. Outpatient versus inpatient cervical ripening with a slow-release dinoprostone vaginal insert in term pregnancies on maternal, neonatal, and birth outcomes: A systematic review. *Birth*. 2023;50(3):473–485. <https://doi.org/10.1111/birt.12687>.
- Xi M, Gerriets V. *Prostaglandin E2 (Dinoprostone)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545279/>.
- Shirley M. Dinoprostone Vaginal Insert: A Review in Cervical Ripening. *Drugs*. 2018;78(15):1615–1624. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0995-2>.
- Сакварелидзе НЮ, Цахилова СГ, Паенди ФА. Прогностические предикторы эффективности и безопасности использования вагинальной вставки динопростона в подготовке шейки матки к родам. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(24):12–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/prognosticheskie_prediktory_effektivnosti_i_bezопасnosti_ispolzovaniya_vaginalnoy_vstavki_dinoprosto.html.
- Sakvarelidze NYu, Tsakhilova SG, Paendi FA. 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. Available at: https://umedp.ru/articles/prognosticheskie_prediktory_effektivnosti_i_bezопасnosti_ispolzovaniya_vaginalnoy_vstavki_dinoprosto.html.
- Баев ОР, Гусар ВА, Гайдарова АР, Эдильберг ИВ. 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>.
- Baev OR, Gusar VA, Gaydarova AR, Edilberg IV. The use of a vaginal therapeutic system with prostaglandin for induction of labor. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-84-91>.
- Gupta JK, Maher A, Stubbs C, Brocklehurst P, Daniels JP, Hardy P. A randomized trial of synthetic osmotic cervical dilator for induction of labor vs dinoprostone vaginal insert. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(4):100628. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100628>.
- Devillard E, Petillon F, Rouzaire M, Pereira B, Accoceberry M, Houille C et al. Double Balloon Catheter (Plus Oxytocin) versus Dinoprostone Vaginal Insert for Term Rupture of Membranes: A Randomized Controlled Trial (RUBAPRO). *J Clin Med*. 2022;11(6):1525. <https://doi.org/10.3390/jcm11061525>.
- De Bonrostro Torralba C, Tejero Cabrejas EL, Envid Lázaro BM, Franco Royo MJ, Roca Arquillué M, Campillos Maza JM. 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>.
- Sarno L, Tesaro M, Carlea A, Quaglia F, Maruotti GM, Pannella G, Trezza G, Guida M. Single versus double application of vaginal dinoprostone: maternal factors affecting responsiveness. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(24):4763–4767. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1863367>.
- López-Jiménez N, García-Sánchez F, Pailos RH, Rodrigo-Álvarez V, Pascual-Pedreño A, Moreno-Cid M et al. Induction of Labor with Vaginal Dinoprostone (PGE2) in Patients with a Previous Cesarean Section: Obstetric and Neonatal Outcomes. *J Clin Med*. 2021;10(22):5221. <https://doi.org/10.3390/jcm10225221>.
- 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>.
- Zhao L, Lin Y, Jiang TT, Wang L, Li M, Wang Y, Sun GQ, Xiao M. 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>.
- Bhatia A, Teo PL, Li M, Lee JYB, Chan MXJ, Yeo TW et al. Dinoprostone vaginal insert (DVI) versus adjunctive sweeping of membranes and DVI for term induction of labor. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(9):3171–3178. <https://doi.org/10.1111/jog.14907>.
- Maggi C, Mazzoni G, Gerosa V, Fratelli N, Prefumo F, Sartori E, Lojaco A. Labor induction with misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(10):1268–1273. <https://doi.org/10.1111/aogs.13667>.
- Yan J, Yin B, Lv H. Comparing the effectiveness and safety of Dinoprostone vaginal insert and double-balloon catheter as cervical ripening treatments in Chinese patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:976983. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.976983>.
- Tseng JY, Lin IC, Chang WH, Yeh CC, Horng HC, Wang PH. 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>.
- 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>.
- Taliento C, Manservigi M, Tormen M, Cappadona R, Piccolotti I, Salvio S et al. Safety of misoprostol vs dinoprostone for induction of labor: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;(289):108–128. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.08.382>.
- Lauterbach R, Ben Zvi D, Dabaja H, Zidan R, Justman N, Vitner D et al. Vaginal Dinoprostone Insert versus Cervical Ripening Balloon for Term Induction of Labor in Obese Nulliparas—A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2022;11(8):2138. <https://doi.org/10.3390/jcm11082138>.
- Grobman WA, Bailit J, Lai Y, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW et al. Defining failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):e1–e122. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.556>.
- Kamel R, Garcia FSM, Poon LC, Youssef A. The usefulness of ultrasound before induction of labor. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(6S):100423. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100423>.
- Bashirudin SB, Omar SZ, Gan F, Hamdan M, Tan PC. Induction of labor after one previous cesarean: Predictors of vaginal birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;20:100249. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2023.100249>.
- Sorbye IK, Oppegaard KS, Weeks A, Marsdal K, Jacobsen AF. Induction of labor and nulliparity: A nationwide clinical practice pilot evaluation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(12):1700–1709. <https://doi.org/10.1111/aogs.13948>.
- Kamel RA, Negm SM, Youssef A, Bianchini L, Brunelli E, Piliu G et al. Predicting cesarean delivery for failure to progress as an outcome of labor induction in term singleton pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(6):e09.e1–e09.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.1212>.

Вклад авторов:*Концепция и дизайн исследования – О.Р. Баев**Написание текста – О.Р. Баев**Обзор литературы – О.Р. Баев**Сбор и обработка материала – Д.А. Бабич, В.Д. Пивень, И.В. Эдильберг**Статистическая обработка данных – Д.А. Бабич, В.Д. Пивень, И.В. Эдильберг***Contribution of authors:***Study concept and design – Oleg R. Baev**Text development – Oleg R. Baev**Literature review – Oleg R. Baev**Collection and processing of material – Dmitrii A. Babich, Violetta D. Piven, Irina V. Edilberg**Statistical processing – Dmitrii A. Babich, Violetta D. Piven, Irina V. Edilberg***Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.**Информация об авторах:****Бабич Дмитрий Александрович**, к.м.н., врач акушер-гинеколог 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина; d_babich@oparina4.ru**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; 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**Пивень Виолетта Дмитриевна**, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина; violettapiven9@gmail.com**Эдильберг Ирина Викторовна**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; i_edilberg@oparina4.ru**Information about the authors:****Dmitrii A. Babich**, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist of the 1st Maternity Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; d_babich@oparina4.ru**Oleg R. Baev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Maternity Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of Chair of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; o_baev@oparina4.ru**Violetta D. Piven**, Resident, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; violettapiven9@gmail.com**Irina V. Edilberg**, Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia i_edilberg@oparina4.ru

Преграavidарная подготовка женщин с бактериальным вагинозом и ранней потерей беременности в анамнезе

О.П. Герасимова¹, А.В. Соловьева^{2✉}, av_soloveva@mail.ru, Л.А. Чегус³, Е.А. Винокурова⁴, О.К. Доронина², М.А. Спицына², Е.Ю. Алейникова², Д.Б. Руденко⁵

¹ Многопрофильный медицинский центр «Центравиамед»; 107078, Россия, Москва, проспект Академика Сахарова, д. 7

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

⁴ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

⁵ Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставропольский край, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44

Резюме

Введение. Согласно статистике, 13–15 беременностей из 100 заканчиваются выкидышем на раннем сроке. Это представляет как медицинскую, так и социальную проблему, поскольку такой исход может быть сопряжен с депрессиями и тревогой матери, что неминуемо отражается на ее активности, работоспособности и включенности в социум. Одной из ключевых задач у женщин, планирующих беременность, является восстановление нормобиоценоза и доминирования пула лактобацилл.

Цель. Оценить эффективность назначения пробиотиков на этапе преграavidарной подготовки у женщин с ранней потерей беременности в анамнезе и бактериальным вагинозом (БВ).

Материалы и методы. На базах 5 медицинских клиник Москвы, Тюмени и Ставрополя мы отобрали 46 пациенток репродуктивного возраста (24–39 лет), обратившихся по поводу потери беременности на раннем сроке, с жалобами на выделения из половых путей с неприятным запахом, зуд, жжение, диспареунию. С целью устранения бактериального вагиноза применялась двухэтапная терапия, направленная на элиминацию повышенного количества анаэробных микроорганизмов и восстановление микробиоценоза влагалища.

Результаты. Оценка эффективности комбинированной терапии проводилась через 1 мес. У всех пациенток на фоне терапии отмечалось клиническое улучшение, нормализация показателей микробиоценоза влагалища по данным теста «Фемофлор-16» после окончания лечения. Физиологический микробиоценоз *Lactobacillus spp.* > 10⁷ был выявлен у 43 (94,5%). У всех пациенток среднее значение pH влагалища после двухэтапной терапии составляло 4,3 ± 0,7. Безопасность терапии Ацилакт Дуо оценивали у всех участниц исследования. Отрицательной динамики не зафиксировано.

Выводы. Ацидофильные бактерии + витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс Суперлимфлайф (Ацилакт Дуо) быстро восстанавливает оптимальную кислотность влагалища (показатель pH), способствует росту лактобактерий, снижает частоту рецидивов БВ.

Ключевые слова: лактобактерии, нормобиоценоз, выкидыш, санация влагалища, ацидофильные бактерии, витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс

Для цитирования: Герасимова ОП, Соловьева АВ, Чегус ЛА, Винокурова ЕА, Доронина ОК, Спицына МА, Алейникова ЕЮ, Руденко ДБ. Преграavidарная подготовка женщин с бактериальным вагинозом и ранней потерей беременности в анамнезе. *Медицинский совет.* 2024;18(4):119–125. <https://doi.org/10.21518/ms2024-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pregravid preparation for women with bacterial vaginosis and a history of early pregnancy loss

Olga P. Gerasimova¹, Alina V. Solovyeva^{2✉}, av_soloveva@mail.ru, Larisa A. Chegus³, Elena A. Vinokurova⁴, Olga K. Doronina², Maria A. Spitsyna², Ekaterina Yu. Aleynikova², Daria B. Rudenko⁵

¹ Multidisciplinary Medical Center “Tsentraviamed” JSC; 7, Akademik Sakharov Ave, Moscow, 107078, Russia

² Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

⁴ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

⁵ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, Stavropol Territory, 355041, Russia

Abstract

Introduction. Statistics show that about 13 to 15 in 100 pregnancies end in early miscarriage. This represents both a medical and social issue, as such outcome may be associated with maternal depression and anxiety, which inevitably affects women's activities, performance efficiency and social inclusion. Restoration of normobiocenosis and lactobacilli pool dominance is one of the key challenges for women planning pregnancy.

Aim. To evaluate the effectiveness of probiotics at the pregravid preparation stage in women with a history of early pregnancy loss and bacterial vaginosis (BV).

Materials and methods. We selected 46 patients of reproductive age (24–39 years) who applied for early pregnancy loss, with complaints of vaginal discharge with an unpleasant odour, pruritus, burning, and dyspareunia, using databases of 5 medical clinics in Moscow, Tyumen and Stavropol. To treat bacterial vaginosis, two-stage therapy aimed at eliminating the increased number of anaerobic microorganisms and restoring the vaginal microbiocenosis was used.

Results. The effectiveness of combination therapy was assessed at 1 month. All patients on therapy experienced clinical improvement, normalization of vaginal microbiocenosis parameters based on Femoflor-16 test findings after the end of treatment. Physiological microbiocenosis of *Lactobacillus* spp. > 10⁷ was detected in 43 (94.5%). In all patients, the average vaginal pH after two-stage therapy was 4.3 ± 0.7. The safety of Acilact Duo therapy was assessed in all study participants. No negative trends were recorded.

Conclusion. Superlimlife (Acilact Duo), acidophilus bacteria + vitamin-mineral protein-peptide complex, quickly restores optimal vaginal acidity (pH), stimulates the growth of lactobacilli, and reduces the incidence of BV relapses.

Keywords: lactobacilli, normobiocenosis, miscarriage, vaginal sanitation, acidophilus bacteria, vitamin-mineral protein-peptide complex

For citation: Gerasimova OP, Solovyeva AV, Chegus LA, Vinokurova EA, Doronina OK, Spitsyna MA, Aleynikova EYu, Rudenko DB. Pregravid preparation for women with bacterial vaginosis and a history of early pregnancy loss. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(4):119–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-146>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Около 13–15% беременностей завершаются выкидышем в ранние сроки. Это, несомненно, является нормой, т. к. это связано с хромосомными и генетическими отклонениями у плода и «генетическим сбросом» [1]. Однако это оказывает отрицательное влияние: около трети женщин испытывают тревогу и у 16% определяются симптомы депрессии. Неблагоприятные последствия перенесенного выкидыша сохраняются длительное время [2, 3] и представляют непростую для врача проблему – в короткие сроки (в течение 3–4 мес.) провести коррекцию репродуктивных нарушений.

Роль микробиоты у женщин с потерями беременности начала привлекать внимание исследователей [4, 5] в связи с непрерывным развитием и доступностью методов высокопроизводительного секвенирования [6–8]. Одной из причин выкидыша считают нестерильный статус и бактериальную колонизацию полости матки, предположительно связанную с восхождением бактерий из влагалища через цервикальный канал [9–11]. В этом контексте выдвинутая концепция «микробиоценоза» определила грамотицательные и грамположительные анаэробы этиологическими факторами акушерских осложнений [12–14].

Влагалище является первой линией защиты от чужеродных объектов и отвечает за динамический баланс между взаимозависимостью и взаимным ограничением бактерий и вирусов. Оно является уникальной средой обитания для широкого спектра микроорганизмов и жизненно важно для зачатия, вынашивания беременности, а также для транспорта спермы [15–20]. Однако в течение жизни состав может меняться в зависимости от ряда

экзогенных факторов, таких как возраст, этническая принадлежность и географическое положение [21, 22].

Состав вагинальной флоры аналогичен составу биотопы эндометрия, в нем доминируют *Lactobacillus* spp., участвующие в производстве лактата, бактериоцинов и перекиси водорода, а также определяются другие микроорганизмы [23–25]. Эта связь частично обеспечивается повышенными уровнями эстрогенов, которые способствуют отложению гликогена в клетках вагинального эпителия [26–29], а также микробиотой, которая взаимодействует с существующим микроокружением [30].

Разнообразие видов бактерий, населяющих влагалище, уменьшается с течением беременности, а стабильность увеличивается из-за значительного прироста лактобактерий [31]. Низкий уровень *Lactobacillus* spp. приводит к переходу от эубиоза к дисбактериозу (бактериальному вагинозу), а также к нарушению локального метаболического гомеостаза и эндокринных взаимоотношений. Вслед за этим активизируется каскад провоспалительных цитокинов и сигнальных путей из-за активности бактериальных липополисахаридов/эндотоксинов, что связано с высоким риском выкидыша на различных стадиях [32]. Присутствие некоторых патогенных организмов (наиболее часто определяемых при бактериальном вагинозе) может указывать на предрасположенность и к другим акушерским осложнениям [33]. Следовательно, одной из ключевых задач у женщин, планирующих беременность, является восстановление нормобиоценоза и доминирования пула лактобацилл.

Цель исследования – определить эффективность назначения пробиотиков на этапе прегравидарной подготовки у женщин с ранней потерей беременности в анамнезе и бактериальным вагинозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базах 5 медицинских клиник Москвы, Тюмени и Ставрополя нами были отобраны 46 пациенток репродуктивного возраста (24–39 лет), обратившихся по поводу потери беременности на раннем сроке, с жалобами на выделения из половых путей с неприятным запахом, зуд, жжение, диспареунию. Послеабортный период составлял от 1 до 8 мес., женщины планировали беременность. На каждую пациентку заводили индивидуальную регистрационную карту, содержащую анамнез, данные объективного осмотра, заключения смежных специалистов, данные инструментальных и лабораторных исследований. У всех пациенток была произведена оценка микробиоценоза влагалища. Диагноз «Бактериальный вагиноз (БВ) (МКБ-10): N89.0 – Другие невоспалительные болезни влагалища» устанавливали на основании клинико-лабораторных данных (жалобы, данные объективного осмотра, амбулаторный тест для определения уровня кислотности влагалищного содержимого – pH-метрия, результаты микроскопического исследования вагинального отделяемого, окрашенного по Граму; ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-системы «Фемофлор-16»).

Критерии включения:

1) Послеабортный период после самопроизвольного выкидыша;

2) Подтвержденный диагноз БВ.

Критерии исключения из исследования:

1) Беременность или лактация;

2) Возраст до 18 лет.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации были реализованы в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, Statistica 8.0. Для описания количественных данных использовалось описание в виде медианы (Me), среднего арифметического (M) с учетом средней ошибки средней арифметической (m). Номинальные данные описываются с указанием абсолютных значений и процентных долей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследуемых женщин составлял $31,7 \pm 4,2$ года. По анализу антропометрических данных рост исследуемых составлял $162,3 \pm 3,7$ см. При подсчете индекса массы тела (ИМТ) было выявлено, что у 2/46 (4,3%) был дефицит массы тела, у 3/46 (6,52%) – избыточная масса тела, а у 7/46 (15,2%) – ожирение.

Анализ социального статуса женщин изучаемой когорты установил, что все проживали в городе (100%), большинство имели высшее образование (85,4%). Среди обследованных почти 1/2 (48,23%) были служащими, 1/3 – домохозяйками (30,19%), около 1/3 (21,58%) – студенты, интерны, клинические ординаторы, аспиранты.

Анализируя семейное положение, было установлено, что в зарегистрированном браке состояли 39 (84,8%), брак не зарегистрирован был у 9 (15,2%).

Средний возраст дебюта менструальной функции обследованных женщин составлял 14,17 года. Минимальный возраст менархе – 11 лет, максимальный – 16,1 года. Средняя продолжительность менструального кровотечения составляла $4,57 \pm 1,45$ дней. Средняя продолжительность менструального цикла – $28,46 \pm 3,4$ дней.

Более 1/2 пациенток (28/46; 60,8%) оценивали интенсивность менструаций как умеренные, 1/3 обследуемых (13/46; 34,7%) считала их обильными. У 5/46 (11%) пациенток менструации были скудными. Болезненными свои менструации считали 14/46 (30,4%) опрошенных.

У 27/46 (58,7%) пациенток роды отсутствовали в анамнезе. У 19/46 (41,3%) женщин одна и более беременность завершилась родами, при этом у 1 (2,1%) женщины произошли преждевременные роды. У 26/46 (56,5%) в анамнезе было одно самопроизвольное прерывание беременности, у 14/46 (30,4%) произошло 2 самопроизвольных выкидыша и у 6/46 (13,1%) пациенток – 3. Артифициальные аборт были у 3/46 (6,5%) пациенток. У 2/46 (4,3%) пациенток в анамнезе была внематочная беременность.

В структуре гинекологической заболеваемости у всех пациенток был бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит – у 11/46 (23,9%), миома матки – у 4 (8,7%), эндометриоз – у 3/46 (6,52%), эктропион шейки матки – у 1/46 (2,1%), дисфункция яичников – у 3/46 (6,52%), хронический эндометрит – у 7/46 (15,2%).

Все пациентки, обратившиеся к гинекологу, были проконсультированы смежными специалистами. В ходе исследования было установлено, что пациентки преимущественно страдают заболеваниями эндокринной системы (30,3%), желудочно-кишечного тракта (17,44%), сердечно-сосудистой системы (15,2%), дыхательной системы (12,9%), анемией (10,8%), заболеванием желчевыводящих путей (6,5%).

Пациентки, обратившиеся по поводу планирования беременности, предъявляли жалобы на увеличение количества выделений из влагалища с неприятным запахом – 41/46 (89,1%), зуд и жжение во влагалище – 10/46 (21,7%), дискомфорт при мочеиспускании – 7/46 (15,2%), диспареунию – 4/46 (8,7%).

При гинекологическом осмотре у всех обследуемых было выявлено наличие гомогенных беловато-серых выделений, плотно адгезированных на стенках влагалища.

При анализе микроскопии мазков влагалищного содержимого оценивалось количество лейкоцитов, эпителия, характер микрофлоры и наличие или отсутствие ключевых клеток. Микроскопия влагалищных мазков, окрашенных по Граму, показала наличие «ключевых клеток» в 43/46 (93,4%), кокковой флоры в 25/46 (54,3%) исследуемых образцах.

Значения pH вагинального отделяемого у обследованных женщин были смещены в сторону щелочной среды и в среднем составляли 5,18.

Результаты ПЦР-детекции с определением ДНК *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий показали преобладание условно-патогенной анаэробной вагинальной микрофлоры у обследуемых женщин. Концентрация *Lactobacillus spp.* $< 10^7$ была выявлена у 46 (100%), среди факультативно-анаэробных микроорганизмов *Enterobacteriaceae* $> 10^5$ встречалась у 3 (6,5%)

женщин, *Streptococcus spp.* – у 2 (4,3%). Облигатно-анаэробные микроорганизмы часто были представлены полимикробными ассоциациями, среди которых наиболее часто встречались морфотипы *Gardnerella vag.* у 21 (45,6%) и *Mobiluncus spp.* у 19 (41,3%). Следует отметить, что у 11 (24,0%) женщин был зафиксирован рост *Candida spp.*, а у 4 (8,7%) – *U. urealiticum*.

После обследования и установления отклонений в состоянии здоровья для каждой пациентки была разработана совместно индивидуальная прегравидарная программа, включающая план лечения и реабилитации.

Всем женщинам назначена дотация фолиевой кислоты в дозе 400–800 мкг. Учитывая проживание обследуемых в эндемичных регионах по дефициту йода, назначены препараты йода в дозе 150 мкг ежедневно.

Женщинам с гипотиреозом (n = 4, 8,7%) и аутоиммунным тиреоидитом (n = 1, 2,1%) врачом-эндокринологом назначено лечение левотироксином. Пациенткам с ожирением (n = 7, 15,2%) подобрана оптимальная диета, выбран режим аэробных физических нагрузок, назначена консультация психолога для проведения когнитивно-поведенческой терапии, определена дозировка приема витамина D, рекомендован прием препарата, содержащего в составе мио-инозитол. В группе женщин с метаболическим синдромом был верифицирован диагноз «сахарный диабет II типа» (n = 2, 4,3%), «артериальная гипертензия» (n = 3, 6,5%). Данным пациенткам, помимо рекомендаций терапевтической модификации образа жизни и препаратов для компенсации углеводного обмена, для стабилизации артериального давления кардиологом была назначена антигипертензивная терапия.

Женщинам, страдающим запорами (n = 2, 4,3%), рекомендованы дозированные физические нагрузки в сочетании с коррекцией питания.

Пациенткам с железодефицитной анемией (n = 5, 10,8%) совместно с врачом-терапевтом для нормализации гемоглобина и восполнения тканевых запасов железа назначена коррекция пероральным приемом железосодержащих препаратов в дозе 50–100 мг элементарного железа.

Женщинам с привычным невынашиванием беременности (n = 20, 43,5%) проводилось комплексное обследование, диагноз «хронический эндометрит» (n = 7, 15,2%) установлен на основании результатов трансвагинального УЗИ и пайпель-биопсии эндометрия на 8–10-й день менструального цикла с морфологическим исследованием. Пациенткам с хроническим эндометритом была назначена физиотерапия (магнитотерапия, синусоидальные токи и др.), препараты прогестерона. По результатам спермограммы нормозооспермия была диагностирована у 18 (75,0%), тератозооспермия – у 3 (12,5%), астенозооспермия – у 3 (12,5%) партнеров. Учитывая профессиональные вредности, наличие пагубных привычек, избыточную массу тела, пациенткам рекомендовалась терапевтическая модификация образа жизни. Дополнительная диагностика и лечение проводились врачом-андрологом в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Мужское бесплодие» 2022 г.

Пациенткам с недостаточностью лютеиновой фазы (n = 3, 6,52%) и привычным невынашиванием

(n = 20, 43,5%) назначены гестагены во 2-ю фазу менструального цикла (дидрогестерон по 10 мг внутрь 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла или микронизированный прогестерон по 100 мг интравагинально 2 раза в день с 17-го по 26-й день менструального цикла).

С целью устранения БВ применялась двухэтапная терапия, включающая:

1-й этап – этиотропное лечение, направленное на элиминацию повышенного количества анаэробных микроорганизмов. Были назначены в форме суппозитория интравагинально препараты с тинидазолом + тиоконазолом 18 (39,1%), с клиндамицином 17 (36,9%), метронидазолом + миконазолом 11 (23,9%) женщинам.

2-й этап – с целью восстановления микробиоценоза влагалища на 2-м этапе все женщины (46, 100%) использовали ацидофильные бактерии + витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс Суперлимфлайф (Ацилакт Дуо) в форме крема один раз в день на ночь интравагинально в течение десяти дней.

Оценка эффективности комбинированной терапии проводилась через 1 мес. У всех пациенток на фоне терапии отмечалось клиническое улучшение, нормализация показателей микробиоценоза влагалища по данным теста «Фемофлор-16» после окончания лечения. Физиологический микробиоценоз *Lactobacillus spp.* > 10⁷ был выявлен у 43 (94,5%). У всех пациенток среднее значение pH влагалища после двухэтапной терапии составляло 4,3 ± 0,7. Безопасность терапии Ацилакт Дуо оценивали у всех участниц исследования. Отрицательной динамики не зафиксировано. Отмечалась хорошая переносимость и высокая приверженность терапии. На фоне применения Ацилакт Дуо (Суперлимфлайф + ацидофильные бактерии) после проведения индивидуальной прегравидарной подготовки через 3–5 мес. самостоятельно наступила беременность у 92,4% (42/46) женщин, у 8,8% (4/46) пациенток в результате вспомогательных репродуктивных технологий в течение 9–11 мес. В настоящее время беременность прогрессирует у всех женщин. Рецидивы БВ зарегистрированы не были ни на этапе зачатия, ни в 1-м триместре беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ

За прошедшие годы был опубликован ряд исследований, которые значительно расширили понимание роли БВ [34–36] в рецидивирующих неудачах имплантации, преждевременных родах, преждевременном разрыве плодных оболочек, раннем выкидыше и бесплодии [37, 38]. Лечение БВ включает препараты нитроимидазола, клиндамицин, тинидазол и др.

Большинство современных публикаций свидетельствует о неэффективности противоанаэробной терапии бактериального вагиноза, т. к. она сопровождается более чем у 30% женщин рецидивами. Ряд отечественных и зарубежных исследователей поддерживают идею двухэтапного лечения этого состояния. На первом этапе применяется специфический антибактериальный препарат, а на втором этапе назначаются пробиотики или препараты, способствующие восстановлению нормальной физиологической

микрофлоры, в частности лактобацилл. В вагинальном отделе женщин репродуктивного возраста идентифицировано более 150 видов лактобацилл. Поэтому важно подбирать препараты, которые создают условия для размножения собственных эндогенных лактобацилл [35].

Однако до 50% женщин в течение года отмечают рецидив БВ [39]. С целью восстановления биотопа влагалища на этапе прегравидарной подготовки у 46 женщин с повторной беременностью в анамнезе на втором этапе применяли Ацилакт Дуо (Суперлимфлайф + ацидофильные бактерии) в течение 2–3 мес. с интервалом 20 дней. В доступной литературе описано применение крема дозированного Ацилакта Дуо в клинической практике. А.Т. Уруймагова и соавт. в исследовании с участием 116 женщин с возрасте 18–49 лет с рецидивирующим БВ (четыре эпизода и более в год) показали, что метронидазол 500 мг и миконазол нитрат 100 мг 1 свеча 2 раза в день не обеспечивали восстановление нормобиоценоза у большинства женщин. Добавление на втором этапе Ацилакта Дуо способствовало нормализации микробиоты у 90% пациенток и более устойчивому восстановлению нормальных показателей лактофлоры, снижению частоты рецидивов за счет выработки определенных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа и последующая нормализация иммунного локального ответа). Ацидофильные бактерии в составе комплекса: натуральные штаммы *Lactobacillus acidophilus* 100аш, NK1, K3Ш24 без генной модификации – обладают антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, способствуют восстановлению естественного иммунитета, метаболизируют гликоген вагинального эпителия до молочной кислоты, который поддерживает pH влагалища на уровне 3,8–4,2. Молочная кислота в высокой концентрации создает неблагоприятные условия для патогенных и условно-патогенных бактерий. Витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс Суперлимфлайф способствует восстановлению местного иммунитета слизистой, снижению развития воспалительных реакций, заживлению раневых дефектов [40].

Ю. Доброхотова и соавт. также оценивали снижение частоты рецидивов БВ на фоне двухэтапного комплексного лечения. Сравнивали эффективность использования *L. casei ramosus Doderleini* (по одной капсуле 14 дней) и Ацилакта Дуо вагинально по 1 свече 10 дней и показали, что наибольший уровень лактобактерий (количественный анализ) был в корготе пациенток, применявших Ацилакт Дуо, через 1–3–6 мес. [41].

Схожие результаты были получены Е.В. Тихомировой и соавт. у женщин в лечении БВ. Применение Ацилакта Дуо в сравнении с интравагинальным введением *L. casei ramosus Doderleini* привело к более длительному безрецидивному периоду [42].

В нашем исследовании у 43 (94,47%) женщин, обратившихся по поводу планирования беременности, по данным ПЦР в реальном времени через 1 мес. после окончания лечения в вагинальном отделе было доминирование *Lactobacillus spp.* > 10⁷. У всех пациенток среднее значение pH влагалища после двухэтапной терапии составляло 4,3 ± 0,7, в течение 3–11 мес. наступила беременность, что свидетельствует о нормализации биоценоза и создании благоприятной среды для транспорта сперматозоидов. Течение 1-го триместра у всех наблюдаемых женщин протекает благоприятно.

ВЫВОДЫ

Таким образом, ацидофильные бактерии + витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс Суперлимфлайф (Ацилакт Дуо) быстро восстанавливает оптимальную кислотность влагалища (показатель pH), способствует росту лактобактерий, снижает частоту рецидивов БВ за счет выработки цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа) и создает оптимальные условия для зачатия и прогрессирования беременности у женщин с выкидышами в анамнезе.



Поступила / Received 16.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024
Принята в печать / Accepted 14.03.2024

Список литературы / References

1. Тетраушвили НК, Долгушина НВ, Баранов ИИ, Ходжаева ЗС, Шешко ЕЛ, Шамаков РГ и др. Привычный выкидыш: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/721_1?ysclid=lu2k-62i3e228279479.
2. Cumming GP, Klein S, Bolsover D, Lee AJ, Alexander DA, Maclean M, Jurgens JD. The emotional burden of miscarriage for women and their partners: trajectories of anxiety and depression over 13 months. *BIOG*. 2007;114(9): 1138–1145. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01452.x>.
3. Engelhard IM, van den Hout MA, Arntz A. Posttraumatic stress disorder after pregnancy loss. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(2):62–66. [https://doi.org/10.1016/s0163-8343\(01\)00124-4](https://doi.org/10.1016/s0163-8343(01)00124-4).
4. Nikoosour E, Singh B. Reciprocity in microbiome and immune system interactions and its implications in disease and health. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(2):94–104. <https://doi.org/10.2174/1871528113666140330201056>.
5. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and Their Microbes: The Unexpected Friendship. *Trends Microbiol*. 2018;26(1):16–32. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.008>.
6. van de Wijgert JH, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraeten H, Jaspers V. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105998>.
7. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13(4):260–270. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>.
8. White BA, Creedon DJ, Nelson KE, Wilson BA. The vaginal microbiome in health and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(10):389–393. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.06.001>.
9. Franasiak JM, Scott RT Jr. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1364–1371. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.012>.
10. Tsonis O, Gkrozou F, Paschopoulos M. Microbiome affecting reproductive outcome in ARTs. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(3):102036. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102036>.
11. Muzii L, Di Tucci C, Galati G, Mattei G, Pietrangeli D, Di Donato V et al. The role of microbiota in female fertility and infertility. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022;74(5):419–433. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.04915-6>.
12. Martin DH, Marrazzo JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *J Infect Dis*. 2016;214(Suppl. 1):S36–S41. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw184>.
13. Theis KR, Florova V, Romero R, Borisov AB, Winters AD, Galaz J, Gomez-Lopez N. *Sneathia*: an emerging pathogen in female reproductive disease and adverse perinatal outcomes. *Crit Rev Microbiol*. 2021;47(4):517–542. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1905606>.
14. So KA, Yang EJ, Kim NR, Hong SR, Lee JH, Hwang CS et al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0238705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238705>.

15. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089>.
16. France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol*. 2022;7(3):367–378. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01083-2>.
17. Souza SV, Monteiro PB, Moura GA, Santos NO, Fontanezi CTB, Gomes IA, Teixeira CA. Vaginal microbiome and the presence of *Lactobacillus* spp. as interferences in female fertility: A review system. *JBRA Assist Reprod*. 2023;27(3):496–506. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230006>.
18. Cocomazzi G, De Stefani S, Del Pup L, Palini S, Buccheri M, Primiterra M et al. The Impact of the Female Genital Microbiota on the Outcome of Assisted Reproduction Treatments. *Microorganisms*. 2023;11(6):1443. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061443>.
19. Shen L, Zhang W, Yuan Y, Zhu W, Shang A. Vaginal microecological characteristics of women in different physiological and pathological period. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:959793. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.959793>.
20. Chopra C, Bhushan I, Mehta M, Koushal T, Gupta A, Sharma S et al. Vaginal microbiome: considerations for reproductive health. *Future Microbiol*. 2022;17:1501–1513. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0112>.
21. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Front Microbiol*. 2017;8:1162. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162>.
22. Черус ЛА, Соловьева АВ. Урбанизация как фактор нарушения репродуктивного здоровья (на примере коренных малочисленных народностей ханты и манси). *Врач*. 2020;(3):50–55. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-11>.
23. Chegus L, Solovyeva A. Urbanization as a factor for reproductive health disorders (in case of the indigenous minority peoples Khanty and Mansi). *Vrach*. 2020;(3):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-11>.
24. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in non-pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):611.e1–611.e6119. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043>.
25. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>.
26. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2004;82(4):799–804. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.05.076>.
27. Freitas AC, Chaban B, Bocking A, Rocco M, Yang S, Hill JE et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of *Mollicutes*, compared to non-pregnant women. *Sci Rep*. 2017;7(1):9212. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07790-9>.
28. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, Kindinger L, Smith A, Angelopoulos N et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep*. 2015;5:8988. <https://doi.org/10.1038/srep08988>.
29. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta TA, Coarfa C et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e36466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036466>.
30. Spear GT, French AL, Gilbert D, Zariffard MR, Mirmonsef P, Sullivan TH et al. Human α -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *J Infect Dis*. 2014;210(7):1019–1028. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu231>.
31. Bradford LL, Ravel J. The vaginal mycobiome: A contemporary perspective on fungi in women's health and diseases. *Virulence*. 2017;8(3):342–351. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1237332>.
32. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014;2(1):4. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-4>.
33. Doroftei B, Ilie OD, Armeanu T, Stoian IL, Anton N, Babici RG, Ilea C. A Narrative Review Discussing the Obstetric Repercussions Due to Alterations of Personalized Bacterial Sites Developed within the Vagina, Cervix, and Endometrium. *J Clin Med*. 2023;12(15):5069. <https://doi.org/10.3390/jcm12155069>.
34. Kairys N, Garg M. Bacterial Vaginosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459216/>.
35. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PH, Johnston CM, Muzny CA, Park et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4): Available at: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf>.
36. Fox C, Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1358–1363. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.037>.
37. Moosa Y, Kwon D, de Oliveira T, Wong EB. Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:467. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00467>.
38. Garcia-Velasco JA, Budding D, Campe H, Malfertheiner SF, Hamamah S, Santjohanser C et al. The reproductive microbiome – clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(3):443–453. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.014>.
39. Heil BA, Paccamonti DL, Sones JL. Role for the mammalian female reproductive tract microbiome in pregnancy outcomes. *Physiol Genomics*. 2019;51(8):390–399. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00045.2019>.
40. Faught BM, Reyes S. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(9):1218–1226. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7383>.
41. Уруймагова АТ, Прилепская ВН, Межевитинова ЕА, Донников АЕ, Атоева ДИ. Дисбиотические нарушения и показатели врожденного иммунитета при бактериальном вагинозе. *Акушерство и гинекология*. 2021;(9):28–35. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.28-35>.
42. Uruimagova AT, Prilepskaya VN, Mezhevina EA, Donnikov AE, Attoeva DI. Dysbiotic disorders and innate immunity indices in bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(9):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.28-35>.
43. Доброхотова ЮЭ, Боровкова ЕИ, Зайдиева ЗС, Романовская ВВ. Снижение частоты рецидивов бактериального вагиноза. Комплексное решение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(2):33–40. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-2-33-40>.
44. Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Zaydieva ZS, Romanovskaya VV. Reducing recurrence rates of bacterial vaginosis. Complex treatment approach. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2022;21(2):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-2-33-40>.
45. Тихомирова ЕВ, Балан ВЕ, Крчилина ЕВ, Балан ПВ, Орлова СА, Титченко ЮП и др. Возможность применения крема дозированного Ацилакт Duo при бактериальном вагинозе. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(7):6–12. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-7-6-12>.
46. Tikhomirova YeV, Balan VYe, Kruchinina YeV, Balan PV, Orlova SA, Titchenko YuP et al. The Effectiveness of the Dosed Cream Aclact Duo in Patients with Bacterial Vaginosis. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(7):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-7-6-12>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Соловьева, О.К. Доронина, Е.А. Винокурова

Написание текста – О.П. Герасимова, А.В. Соловьева, М.А. Спицына, Л.А. Черус

Сбор и обработка материала – О.П. Герасимова, А.В. Соловьева, М.А. Спицына, Е.А. Винокурова, Е.Ю. Алешикова, Д.Б. Руднева, Л.А. Черус

Редактирование – А.В. Соловьева, О.К. Доронина

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Соловьева

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina V. Solovyeva, Olga K. Doronina, Elena A. Vinokurova

Text development – Olga P. Gerasimova, Alina V. Solovyeva, Maria A. Spitsyna, Larisa A. Chegus

Collection and processing of material – Olga P. Gerasimova, Alina V. Solovyeva, Maria A. Spitsyna, Elena A. Vinokurova, Ekaterina Yu. Aleynikova, Daria B. Rudenko, Larisa A. Chegus

Editing – Alina V. Solovyeva, Olga K. Doronina

Approval of the final version of the article – Alina V. Solovyeva

Информация об авторах:

Герасимова Ольга Павловна, к.м.н., врач, Многопрофильный медицинский центр «Центравиамед»; 107078, Россия, Москва, проспект Академика Сахарова, д. 7; detti-mag@mail.ru

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>; av_soloveva@mail.ru

Чегус Лариса Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>; lchegus@mail.ru

Винокурова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0002-6779-7566>; vinokurovaelena@mail.ru

Доронина Ольга Константиновна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-4288-353X>; doronina-ok@rudn.ru

Спицына Мария Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>; lotyeva31@gmail.com

Алейникова Екатерина Юрьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>; ketall@mail.ru

Руденко Дарья Борисовна, врач акушер-гинеколог консультативно-диагностической поликлиники, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44; <https://orcid.org/0009-0007-1264-2931>; dariazatona16@gmail.com

Information about the authors:

Olga P. Gerasimova, Cand. Sci. (Med.), Physician, Multidisciplinary Medical Center "Tsentraviamed" JSC; 7, Akademik Sakharov Ave., Moscow, 107078, Russia; detti-mag@mail.ru

Alina V. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>; av_soloveva@mail.ru

Larisa A. Chegus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9698-8038>; lchegus@mail.ru

Elena A. Vinokurova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6779-7566>; vinokurovaelena@mail.ru

Olga K. Doronina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4288-353X>; doronina-ok@rudn.ru

Maria A. Spitsyna, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>; lotyeva31@gmail.com

Ekaterina Yu. Aleynikova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>; ketall@mail.ru

Daria B. Rudenko, Obstetrician-Gynecologist, Consultative and Diagnostic Outpatient Clinic, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, Stavropol Territory, 355041, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-1264-2931>; dariazatona16@gmail.com

Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий у пациенток с ранним гипотоническим послеродовым кровотечением

Б.А. Коноплев^{1✉}, b.konoplev@mcclinics.ru, И.Ю. Бреслав², М.А. Курцер³, А.Г. Коноплянников³, А.М. Григорьян¹, И.А. Орешкова¹, Н.Ю. Иванова²

¹ Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «ХАВЕН»); 143030, Россия, Московская область, Одинцовский городской округ, деревня Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111

² Клинический госпиталь MD GROUP группы компаний «Мать и дитя»; 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24/1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Акушерским кровотечениям принадлежит ведущее место среди причин материнской смертности во всем мире. Частота гипотонических послеродовых кровотечений (ПРК) в структуре акушерских кровотечений на сегодняшний день достигает 80%.

Цель. Оценить отдаленные результаты эмболизации маточных артерий (ЭМА), проведенной по поводу раннего гипотонического ПРК.

Материалы и методы. Обследовано 136 пациенток через 2–8 лет после ЭМА, осуществленной по поводу раннего гипотонического послеродового кровотечения. Всем проведено анкетирование. У 34 пациенток выполнено УЗИ органов малого таза на 5–7-й день менструального цикла с оценкой толщины эндометрия, объема яичников и числа антральных фолликулов, а также доплерография. У 34 пациенток в первую фазу менструального цикла изучен гормональный статус с оценкой уровней антимюллерова (АМГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в сыворотке крови.

Результаты. Беременность планировали 19,1% (26/136) наблюдаемых. Беременность наступила у 61,5% (16/26). Своевременные роды произошли у 38,5% (10/26), рецидив ПРК возник у 30% (3/10) пациенток, вставания плаценты не выявлено ни в одном из наблюдений. Были беременны на момент анкетирования 23,1% (6/26) пациенток. У наблюдаемых через 2–8 лет после ЭМА не обнаружены ни морфологические изменения яичников, ни функциональные отклонения в их работе.

Выводы. ЭМА является безопасным методом терапии раннего гипотонического ПРК.

Ключевые слова: атония матки, послеродовое кровотечение, эмболизация маточных артерий, отдаленные результаты

Для цитирования: Коноплев БА, Бреслав ИЮ, Курцер МА, Коноплянников АГ, Григорьян АМ, Орешкова ИА, Иванова НЮ. Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий у пациенток с ранним гипотоническим послеродовым кровотечением. *Медицинский совет.* 2024;18(4):126–130. <https://doi.org/10.21518/ms2024-134>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term outcomes of uterine artery embolization in patients with early hypotonic postpartum hemorrhage

Boris A. Konoplev^{1✉}, b.konoplev@mcclinics.ru, Irina Yu. Breslav², Mark A. Kurtser³, Aleksandr G. Konopliannikov³, Ashot M. Grigoryan¹, Irina A. Oreshkova¹, Nataliya Yu. Ivanova²

¹ Clinical Hospital “Lapino” of the Group of Companies “Mother and Child” (“HAVEN”); 111, 1st Uspenskoe Shosse, Odintsovo Urban District, Lapino Village, Moscow Region, 143030, Russia

² Clinical Hospital MD GROUP of the Group of Companies “Mother and Child”; 24/1, Sevastopol Ave., Moscow, 117209, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Obstetric haemorrhage remains the number one cause of maternal death globally. Today, the frequency of hypotonic postpartum hemorrhage (PPH) reaches 80% in the obstetric hemorrhage profile.

Objective. To evaluate the long-term outcomes of uterine artery embolization (UAE) for the treatment of early hypotonic postpartum hemorrhage (PPH).

Material and methods. 136 patients were examined 2–8 years after UAE performed for early hypotonic postpartum hemorrhage. A survey was conducted for everyone. Ultrasound of the pelvic organs on the 5th–7th day of the menstrual cycle with an assessment of endometrial thickness, ovarian volume, number of antral follicles, and also Dopplerography were performed in 34 patients. Hormonal status was studied in 34 patients, that were examined in the first phase of the menstrual cycle, with an assessment of serum levels of anti-Mullerian hormone (AMH), follicle-stimulating (FSH) and luteinizing (LH) hormones.

Results. 19.1% (26/136) of patients planned pregnancy. Pregnancy occurred in 61.5% (16/26). Term delivery occurred in 38.5% (10/26), PPH recurrence occurred in 30% (3/10), placenta accretion was not detected. 23.1% (6/26) patients were pregnant at the time of the survey. Neither morphological nor functional changes of the ovaries were detected in patients 2–8 years after UAE.

Conclusions. Uterine artery embolization is a safe method of therapy of early hypotonic postpartum hemorrhage.

Keywords: uterine atony, postpartum hemorrhage, uterine artery embolization, long-term outcomes

For citation: Konoplev BA, Breslav IYu, Kurtser MA, Konopliannikov AG, Grigoryan AM, Oreshkova IA, Ivanova NYu. Long-term outcomes of uterine artery embolization in patients with early hypotonic postpartum hemorrhage. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(4):126–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-134>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акушерским кровотечениям принадлежит ведущее место среди причин материнской смертности во всем мире [1–3]. Частота гипотонических послеродовых кровотечений (ПРК) в структуре акушерских кровотечений на сегодняшний день достигает 80% [4–6].

Пациентки, перенесшие массивное гипотоническое ПРК, и в дальнейшем сохраняют высокий риск летального исхода по причине развития тяжелой хронической патологии, астеновегетативных, нейроэндокринных синдромов и полиорганной недостаточности, некоторые из них впоследствии сталкиваются с посттравматическим стрессовым расстройством, а также потерей фертильности из-за органосохраняющих операций [3, 5, 7–10].

В качестве альтернативы хирургическому лечению раннего гипотонического ПРК сегодня все чаще используется эмболизация маточных артерий (ЭМА) [11–16]. Однако в отечественной литературе нам не удалось найти работы, посвященные анализу отсроченного влияния рентгенэндоваскулярного лечения на состояние репродуктивной системы пациенток с ПРК.

Цель – оценка отдаленных результатов ЭМА, проведенной по поводу раннего гипотонического ПРК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа выполнена на базе ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ, ГБУЗ ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ, КГ MD GROUP, КГ «Лапино» группы компаний «Мать и дитя». Изучен ка-тамнез 136 пациенток, перенесших ЭМА для остановки раннего ПРК вследствие гипотонии матки. Рентгенэндоваскулярное вмешательство было проведено в период с 2002 по 2020 г.

Критерии включения в исследование: раннее гипотоническое ПРК (в течение 24 ч после родов); проведение эндоваскулярного (ЭМА) гемостаза ПРК.

Критерии исключения: эффективность консервативной терапии при раннем ПРК; проведение хирургического гемостаза ПРК; неэффективность ЭМА; позднее ПРК (позднее 24 ч послеродового периода); аномальная плацентация; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Через 2–8 лет после ЭМА проведено анкетирование 136 пациенток с целью изучения заинтересованности

в беременности, оценки частоты наступления беременности (ЧНБ), исходов последующих беременностей и родов.

У 34 пациенток выполнено УЗИ органов малого таза (на 5–7-й день менструального цикла), доплерография с определением углозависимых индексов: индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ) и систо-лодиастолического отношения (СДО) в маточной артерии (МА) и ее ветвях (аркуатных (АА), радиальных (РА), базальных (БА) и спиральных артериях (СА)) на ультразвуковых аппаратах Voluson E6 и Voluson E8 (GE Medical Systems, США). У 34 обследованных в первую фазу менструального цикла изучен гормональный статус с оценкой уровней антимюллерова (АМГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции реагентами производства Beckman-Coulter с помощью автоматического иммунохемилюминисцентного анализатора «Beckman-Coulter ACCESS2».

Для статистической обработки данных применяли пакет программ IBM SPSS Statistics 23. Для определения нормальности распределения использовали тест Шапиро – Уилка. Данные с нормальным распределением представляли как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, для их сравнения использовали t-test Стьюдента. Данные с распределением, отличным от нормального. Качественные данные представляли как абсолютное значение (n) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭМА по поводу раннего ПРК, вызванного гипотонией матки, после самопроизвольных родов произведена у 93/136 (68,4%) пациенток, после кесарева сечения – у 43/136 (31,6%). На момент проведения исследования средний возраст пациенток составил 32,6 года.

Данные о планировании, частоте наступления беременности и родов через 2–8 лет после ЭМА, выполненной по поводу раннего гипотонического ПРК, представлены в *таблице*.

Через 2–8 лет после ЭМА 110/136 (80,9%) пациенток на момент опроса не планировали беременность. О желании забеременеть сообщили 26/136 (19,1%) наблюдаемых, беременность наступила у 16/26 (61,5%). При этом 6/16 (37,5%) пациенток были беременны на момент анкетирования; сроки гестации составили 19–38 недель;

- **Таблица.** Планирование, частота наступления беременности и родов через 2–8 лет после ЭМА, выполненной по поводу раннего гипотонического ПРК (n = 136)
- **Table.** Planning, frequency of pregnancy and childbirth 2–8 years after UAE performed for early hypotonic PPH (n = 136)

Планирование, частота наступления беременности и родов			Кол-во пациентов
Не планировали беременность после ЭМА			110 / 136 (80,9%)
Планировали беременность	были беременны на момент опроса		6 / 136 (4,4%)
	родили	1 роды	9 / 136 (6,6%)
		2 родов	1 / 136 (0,7%)
	еще не забеременели	бесплодие, ЭКО	3 / 136 (2,2%)
		не обследовались	7 / 136 (5,1%)

у всех беременность наступила самопроизвольно, протекала без осложнений.

Роды произошли у 10/16 (62,5%) пациенток; одна из них родила дважды с интервалом в 4 года. Большинство (9/10 (90%)) родили своевременно через естественные родовые пути, 1/10 (10%) – путем КС.

У 70% (7/10) родивших после ЭМА пациенток послеродовой период протекал без осложнений. У 2/10 (20%) обследованных развилось раннее гипотоническое ПРК (проводилось консервативное лечение и ручное обследование матки). У одной наблюдаемой выполнено ручное обследование матки по поводу дефекта плаценты.

Десять из 26 пациенток, планирующих беременность (38,5%), на момент опроса еще не забеременели; у 3 из них диагностировано бесплодие, проводилось обследование по программам вспомогательных репродуктивных технологий; остальные (7 из 10) по поводу бесплодия к медицинским работникам не обращались.

У 34 пациенток через 2–8 лет после ЭМА эхографические параметры матки были следующими: ширина – 50,3 мм, длина – 49,7 мм, переднезадний размер – 38,3 мм. Величина М-эхо на 5–7-й день менструального цикла через 2–8 лет после перенесенной ЭМА варьировала от 2,5 до 7,8 мм, в среднем составляя 4,9 мм, что соответствовало средне-популяционным значениям [17]. Объем яичников на 5–7-й день менструального цикла через 2–8 лет после перенесенной ЭМА колебался в интервале от 4,8 до 9,8 см³, в среднем составляя 7,8 см³. Количество антральных фолликулов у 34 обследованных варьировало от 1 до 10 (медиана – 5).

Уровень ЛГ в среднем составил 5,3 мЕд/мл (варьировал от 2,7 до 9,9 мЕд/мл), ФСГ – 5,7 мЕд/мл (3,1–9,3 мЕд/мл), АМГ – 2,1 нг/мл (0,2–6,3 нг/мл), что соответствовало средне-популяционным значениям [18].

При динамической доплерографии визуализация маточных, аркуатных и радиальных артерий оказалась возможной у всех 34 обследованных методом УЗИ. Базальные артерии определялись у 30/34 (88,2%) пациенток, спиральные артерии – у 19/34 (55,9%). Значения углозависимых индексов в маточной артерии и ее ветвях у обследованных через 2–8 лет после ЭМА:

- в МА: ПИ – 1,9 (1,0–4,3), ИР – 0,83 (0,62–1,0), СДО – 4,7 (2,2–9,1);
- в АА: ПИ – 1,3 (0,7–2,1), ИР – 0,65 (0,39–0,81), СДО – 3,1 (2,1–5,2);
- в РА: ПИ – 1,0 (0,4–1,7); ИР – 0,57 (0,26–0,77); СДО – 2,6 (1,5–4,3);
- в БА: ПИ – 0,9 (0,4–1,4); ИР – 0,53 (0,25–0,75); СДО – 2,3 (1,5–3,9);
- в СА: ПИ – 0,7 (0,2–1,2); ИР – 0,46 (0,23–0,68); СДО – 2,1 (1,3–3,2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая высокую эффективность ЭМА при гипотонических ПРК, особый интерес в литературе вызывает влияние рентгенэндоваскулярного метода лечения на планирование, возможность наступления и вынашивания последующих беременностей [1, 19, 20], что нашло отражение и в нашем исследовании.

Установлено, что большинство пациенток, перенесших ЭМА (80,9%), на момент обследования не планировали беременность, вероятно, из-за описанных рядом авторов нарушений психоэмоциональной сферы, обусловленных массивной кровопотерей после родов и перенесенным рентгенэндоваскулярным вмешательством [21, 22], что, по нашему мнению, требует особого внимания к наблюдению пациенток после ЭМА, своевременного выявления и устранения подобных нарушений.

Анализ данных литературы по частоте наступления беременности (ЧНБ) после ЭМА продемонстрировал отсутствие единого мнения среди исследователей, т. к. этот показатель варьировал в интервале от 6,1 [23] до 43,5–80% [24, 25]. В нашей работе ЧНБ после ЭМА среди всех обследованных составила 11,8% (16/136), среди желающих забеременеть – 61,5% (16/26), что соответствовало данным большинства авторов и подтверждало безопасность ЭМА.

В противовес ряду исследований, выявивших снижение овариального резерва после ПРК [26] и ЭМА из-за повреждения коллатерального кровотока яичников [27], нами у пациенток через 2–8 лет после рентгенэндоваскулярного лечения раннего гипотонического ПРК не обнаружены ни морфологические изменения яичников, ни функциональные отклонения в их работе, что доказывало возможность использования ЭМА в качестве метода терапии раннего гипотонического ПРК.

Оценке течения и исходов последующих после ЭМА беременностей и родов у пациенток с гипотоническим ПРК посвящены исследования ряда зарубежных авторов и описаны следующие осложнения: рецидив гипотонического ПРК – у 31,6%, вращение плаценты – у 17,7–50% [25, 28–30]. В нашей работе у 70% родивших после ЭМА пациенток послеродовой период протекал без осложнений, у трети (30%) возник рецидив ПРК, что считаем удовлетворительным результатом использования рентгенэндоваскулярного лечения гипотонического ПРК. Вращения плаценты не выявлено ни в одном из наблюдений, что, вероятно, можно объяснить малой выборкой родивших после ЭМА пациенток (n = 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота наступления беременности после ЭМА, выполненной по поводу гипотонического ПРК, среди желающих забеременеть составляет 61,5%.

Проведение ЭМА не влияет ни на морфологическое строение, ни на функцию яичников в динамике у пациенток с ранним гипотоническим ПРК.

У 70% родивших после ЭМА пациенток послеродовой период протекает без осложнений, что подтверждает безопасность использования ЭМА с целью терапии раннего ПРК. Рецидив ПРК развивается у 30% наблюдаемых.



Поступила / Received 26.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024
Принята в печать / Accepted 14.03.2024

Список литературы / References

1. Курцер МА, Бреслав ИЮ, Григорян АМ, Кутакова ЮЮ, Черепнина АЛ, Штабницкий АМ. Актуальные вопросы лечения послеродовых кровотечений в акушерстве. *Медицинский алфавит*. 2018;1(9):14–17. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/564/564>.
2. Kurtser MA, Breslav IYu, Grigoryan AM, Kutakova YuYu, Cherepnina AL, Shtabnitskiy AM. Highlights of management postpartum haemorrhage in obstetrics. *Medical Alphabet*. 2018;1(9):14–17. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/564/564>.
3. Аскеров АА, Назаралиева СБ, Осмонова СК. Опыт применения баллонной тампонады полости матки при послеродовых гипотонических кровотечениях. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):52–56. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.52-56>.
4. Askerov AA, Nazaraliyeva SB, Osmonova SK. Experience with uterine balloon tamponade in postpartum hypotonic bleedings. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(3):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.52-56>.
5. McLintock C. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: focus on hematological aspects of management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):542–546. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000139>.
6. Баев ОР, Приходько АМ, Пестрикова ТЮ, Федорова ТА, Шмаков РГ. Алгоритм действий при раннем (первичном) послеродовом кровотечении (по материалам клинических рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях», 2019). *Акушерство и гинекология*. 2019;(12 Прил.):3–8. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12suppl.3-8>.
7. Baev OR, Prihodko AM, Pestrikova TYu, Fedorova TA, Shmakov RG. Action plan for early (primary) postpartum hemorrhages (following the clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia "Preventive measures, management tactics, anesthesia and intensive care in postpartum hemorrhages, 2019"). *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(12 Suppl.):3–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12suppl.3-8>.
8. Collis R, Guasch E. Managing major obstetric haemorrhage: Pharmacotherapy and transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(1):107–124. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.02.001>.
9. Neary C, Naheed S, McLernon DJ, Black M. Predicting risk of postpartum haemorrhage: a systematic review. *BIOG*. 2021;128(1):46–53. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16379>.
10. Watkins EJ, Stem K. Postpartum hemorrhage. *JAAPA*. 2020;33(4):29–33. <https://doi.org/10.1097/01JAA.0000657164.11635.93>.
11. Contag S. Benefit of standardised risk assessment for postpartum haemorrhage. *BIOG*. 2021;128(1):54. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16390>.
12. Баринов СВ, Тирская ЮИ, Медяникова ИВ, Жилин АВ, Шавкун ИА, Шамина ИВ. Способ остановки послеродового кровотечения путем наложения гемостатического наружно-маточного сборочного надплацентарного шва. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(1):53–61. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717153-61>.
13. Barinov SV, Tirskaia Iul, Mediannikova IV, Zhilin AV, Shavkun IA, Shamina IV. Procedure for stopping postpartum hemorrhage with a hemostatic external uterine assembly supraplacental suture. *Russian Bulletin of Obstetric-Gynecologist*. 2017;17(1):53–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201717153-61>.
14. Sebghati M, Chandraran E. An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Womens Health (Lond)*. 2017;13(2):34–40. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16390>.
15. Шмаков РГ, Пырегов АВ, Шифман ЕМ, Долгушина НВ, Андреева МД, Артымук НВ и др. *Послеродовое кровотечение: клинические рекомендации*. 2021. 75 с. Режим доступ: <https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2021/05/poslerodovoe-krovotечение.pdf>.
16. Dabrowiecki A, Newsome J, Bercu ZL, Martin JG. Postpartum haemorrhage requiring embolisation of a hypertrophied round ligament artery. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):e230071. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230071>.
17. Perkins S, Drews E, Li G, Martin J. Endovascular treatment of postpartum haemorrhage in a woman with genitourinary and vascular congenital malformations. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e240608. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240608>.
18. Aoki M, Tokue H, Miyazaki M, Shibuya K, Hirasawa S, Oshima K. Primary postpartum hemorrhage: outcome of uterine artery embolization. *Br J Radiol*. 2018;91(1087):20180132. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180132>.
19. Choi W, Shin JH, Kim PH, Han K, Ohm JY, Kim JH, Kim JW. Clinical outcomes of 23 patients who had repeat pelvic arterial embolisation for uncontrolled post-partum haemorrhage at a single centre. *Clin Radiol*. 2018;73(7):665–671. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.02.019>.
20. Dinc G, Oğuz Ş. The efficacy of pelvic arterial embolisation for the treatment in massive vaginal haemorrhage in obstetric and gynaecological emergencies: a single-centre experience. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(6):774–781. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1586858>.
21. Поморцев АВ (ред.) *Лучевая диагностика в акушерстве и гинекологии*. Краснодар: Новация; 2017. 212 с. Режим доступа: <https://www.ksma.ru/cms/files/luchevaya%20diagnostika%20v%20akusherstve%20i%20ginekologii.pdf?ysclid=lugo1gdzt4107870655>.
22. Шукуров ФА, Халимова ФТ. Маркеры нарушений репродуктивного здоровья среди показателей гормонального статуса и диапазоны информативных значений этих маркеров в популяциях российских и таджикских женщин. *Биология и интегративная медицина*. 2022;(5):5–65. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-narusheniy-reproduktivnogo-zdorovya-sredi-pokazateley-gormonalnogo-statusa-i-diapazonov-informativnyh-znacheniy-etih?ysclid=lube405ez8861026427>.
23. Shukurov FA, Khalimova FT. Markers of reproductive health disorders among hormonal status indicators and ranges of informative values of these markers in populations of russian and tajik women. *Biology and Integrative Medicine*. 2022;(5):5–65. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-narusheniy-reproduktivnogo-zdorovya-sredi-pokazateley-gormonalnogo-statusa-i-diapazonov-informativnyh-znacheniy-etih?ysclid=lube405ez8861026427>.
24. Corvino F, Giurazza F, Vallone M, Mosca S, Fischer MJ, Corvino A, Niola R. Postpartum Hemorrhage: Rescue. *Semin Ultrasound CT MR*. 2021;42(1):75–84. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.09.001>.
25. Zhang XQ, Chen XT, Zhang YT, Mai CX. The Emergent Pelvic Artery Embolization in the Management of Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2021;76(4):234–244. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000887>.
26. Spreu A, Abgottspon F, Baumann MU, Kettenbach J, Surbek D. Efficacy of pelvic artery embolisation for severe postpartum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(6):1117–1124. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4554-y>.
27. Grönvall M, Tikkanen M, Paavonen J, Loukovaara M, Stefanovic V. Is there an association between postpartum hemorrhage, interventional radiology procedures, and psychological sequelae? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(11):1792–1796. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1649389>.
28. Lai BM, Shum JS, Chu CY, Lo SS, Lau KY. Predictors of the success and failure of emergency pelvic artery embolisation for primary postpartum haemorrhage: a 12-year review. *Singapore Med J*. 2017;58(5):272–278. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016079>.
29. Aguilar-Crespo A, Morales-Roselló J, Sánchez-Ajenjo C, Valle-Tejero A, García-Marcos R, Perales-Marín A. Postpartum hemorrhage with pelvic arterial embolization, study of 33 cases. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(4):573–578. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387527>.
30. Toguchi M, Ibrah Y, Ito J, Makino W, Azama K, Heianna J et al. Uterine artery embolization for postpartum and postabortion hemorrhage: a retrospective analysis of complications, subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Jpn J Radiol*. 2020;38(3):240–247. <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00907-2>.
31. Лебедеко ЕЮ, Розенберг ИМ, Михельсон АФ, Михельсон АА. Отдаленные последствия массивной кровопотери в родах. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2019;7(3):47–54. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13007>.
32. Lebedenko EYu, Rosenberg IM, Mikhelson AF, Mikhelson AA. Long-term effects of profuse blood loss in childbirth. *Akusherstvo i Ginekologiya. Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2019;7(3):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13007>.
33. Шарафутдинов БМ, Антропова ЕЮ, Рыжкин СА, Мазитова МИ, Абдульянов ИВ, Ключаров ИВ. Влияние лучевой нагрузки на овариаль-

- ный резерв яичников после эмболизации маточных артерий. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(3):22–29. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-3-22-29>.
- Sharafutdinov BM, Antropova EYu, Ryzhkin SA, Mazitova MI, Abdulyanov IV, Klyucharov IV. Impact of radiation exposure on ovarian reserve after uterine artery embolization. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(3):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-3-22-29>.
28. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Verspyck E, Marpeau L. Fertility and pregnancy following pelvic arterial embolisation for postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2010;117(1):84–93. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02381.x>.
29. Imafuku H, Yamada H, Morizane M, Tanimura K. Recurrence of post-partum hemorrhage in women with a history of uterine artery embolization. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(1):119–123. <https://doi.org/10.1111/jog.14129>.
30. Soro MP, Denys A, de Rham M, Baud D. Short & long term adverse outcomes after arterial embolisation for the treatment of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Eur Radiol*. 2017;27(2):749–762. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4395-2>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав

Написание текста – Б.А. Коноплев, А.М. Григорьян

Сбор и обработка материала – Б.А. Коноплев, И.А. Орешкова, Н.Ю. Иванова

Редактирование – И.Ю. Бреслав, А.Г. Конопляников

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Ю. Бреслав

Contribution of authors:

Concept of the article – Mark A. Kurtser, Irina Yu. Breslav

Text development – Boris A. Konoplev, Ashot M. Grigoryan

Collection and processing of material – Boris A. Konoplev, Irina A. Oreshkova, Nataliya Yu. Ivanova

Editing – Irina Yu. Breslav, Aleksandr G. Konopliannikov

Approval of the final version of the article – Irina Yu. Breslav

Информация об авторах:

Коноплев Борис Александрович, врач акушер-гинеколог, генеральный директор, Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «ХАВЕН»); 143030, Россия, Московская область, Одинцовский городской округ, деревня Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111; <https://orcid.org/0000-0001-6347-4375>; b.konoplev@mcclinics.ru

Бреслав Ирина Юрьевна, д.м.н., врач акушер-гинеколог, заведующая акушерским отделением патологии беременности, Клинический госпиталь MD GROUP группы компаний «Мать и дитя»; 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24/1; <https://orcid.org/0000-0002-0245-4968>; irina_breslav@mail.ru

Курцер Марк Аркадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>; m.kurtser@mcclinics.ru

Конопляников Александр Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9923-8833>; npo.med@gmail.com

Григорьян Ашот Михайлович, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «ХАВЕН»); 143030, Россия, Московская область, Одинцовский городской округ, деревня Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111; <https://orcid.org/0000-0001-9226-0130>; Gashot@inbox.ru

Орешкова Ирина Алексеевна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «ХАВЕН»); 143030, Россия, Московская область, Одинцовский городской округ, деревня Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111; <https://orcid.org/0009-0005-4570-0769>; i.oreshkova1@gmail.com.

Иванова Наталия Юрьевна, врач ультразвуковой диагностики, Клинический госпиталь MD GROUP группы компаний «Мать и дитя»; 117209, Россия, Москва, Севастопольский проспект, д. 24/1; <https://orcid.org/0009-0001-9475-6559>; ny.ivanova@mcclinics.ru.

Information about the authors:

Boris A. Konoplev, Obstetrician-Gynecologist, General Manager, Clinical Hospital "Lapino" of the Group of Companies "Mother and Child" ("HAVEN"); 111, 1st Uspenskoe Shosse, Odintsovo Urban District, Lapino Village, Moscow Region, 143030, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6347-4375>; b.konoplev@mcclinics.ru

Irina Yu. Breslav, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Head of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Clinical Hospital MD GROUP of the Group of Companies "Mother and Child"; 24/1, Sevastopol Ave., Moscow, 117209, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0245-4968>; irina_breslav@mail.ru

Mark A. Kurtser, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology named after Academician G.M. Savelyeva of Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>; m.kurtser@mcclinics.ru

Aleksandr G. Konopliannikov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of obstetrics and gynecology named after Academician G.M. Savelyeva of pediatric faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9923-8833>; npo.med@gmail.com

Ashot M. Grigoryan, Cand. Sci. (Med.), Head of the Interventional Cardiology Department, Clinical Hospital "Lapino" of the Group of Companies "Mother and Child" ("HAVEN"); 111, 1st Uspenskoe Shosse, Odintsovo Urban District, Lapino Village, Moscow Region, 143030, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9226-0130>; Gashot@inbox.ru

Irina A. Oreshkova, Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Diagnostics Doctor, Clinical Hospital "Lapino" of the Group of Companies "Mother and Child" ("HAVEN"); 111, 1st Uspenskoe Shosse, Odintsovo Urban District, Lapino Village, Moscow Region, 143030, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-4570-0769>; i.oreshkova1@gmail.com

Natalia Yu. Ivanova, Ultrasound Diagnostics Doctor, Clinical Hospital MD GROUP of the Group of Companies "Mother and Child"; 24/1, Sevastopol Ave., Moscow, 117209, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-9475-6559>; ny.ivanova@mcclinics.ru

Исходы и осложнение беременности после трансплантации почки

Т.В. Кирсанова^{1✉}, a_tatya@mail.ru, Н.Ф. Кравченко¹, З.А. Пилия, З.С. Ходжаева¹, Т.А. Федорова, Н.А. Розина², Е.П. Колобов³

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

² Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

³ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Введение. Наличие хронической болезни почек (ХБП) у беременной создает определенные риски как гестационных осложнений, так и неблагоприятных перинатальных исходов, которые растут по мере снижения почечной функции.

Цель. Изучить исходы беременности у пациенток, перенесших нефротрансплантацию.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование беременных, родивших в НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова в период с 2005 по 2021 г.: проанализированы 102 беременности у 97 пациенток: пять реципиенток имели по две благополучные беременности.

Результаты. Средний возраст беременных составил $31 \pm 4,03$ лет. В равных соотношениях пациенткам была произведена родственная или трупная трансплантация почки – 52% ($n = 53$) и в 48% ($n = 49$) случаев соответственно. Средний срок родоразрешения составил $35,5 \pm 2,7$ нед. Средняя масса новорожденных составила 2545 ± 655 г. Преждевременные роды (ПР) встречались в 47,1%, средний срок ПР $33,4 \pm 2,87$ нед., из них ранние ПР (<32 нед.) 22,5%. Средний временной промежуток беременности после трансплантации составил $5 \pm 3,31$ (1–18) года, этот период не был связан с акушерскими осложнениями или ухудшением функции трансплантата. Достоверное нарастание следующих параметров отмечалось во время беременности: уровень креатинина сыворотки ($p = 0,006$), протеинурии ($p = 0,003$). Скорость клубочковой фильтрации к концу беременности также достоверно снижалась ($p = 0,011$). Преэклампсия была основной причиной снижения функции трансплантата во время беременности (32,4%).

Выводы. В целом исходы беременности после нефротрансплантации благоприятны, однако имеется повышенный риск преэклампсии, преждевременных родов, в т. ч. оперативных, инфекции мочевых путей и анемии.

Ключевые слова: трансплантация почки, беременность, преэклампсия, острое повреждение почек, дисфункция нефро-трансплантата, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Кирсанова ТВ, Кравченко НФ, Пилия ЗА, Ходжаева ЗС, Федорова ТА, Розина НА, Колобов ЕП. Исходы и осложнение беременности после трансплантации почки. *Медицинский совет*. 2024;18(4):131–139. <https://doi.org/10.21518/ms2024-154>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pregnancy outcomes and complications after renal transplantation

Tatiana V. Kirsanova^{1✉}, a_tatya@mail.ru, Natalia F. Kravchenko¹, Zafida A. Piliya, Zulfya S. Khodzaeva¹, Tatiana A. Fedorova, Nina A. Rozina², Evgeniy P. Kolobov³

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

² Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia

³ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) in pregnancy poses certain risks of both gestational complications and adverse perinatal outcomes, which increase with the decline of renal function.

Aim to access pregnancy outcomes in patients who underwent nephrotransplantation.

Materials and methods. Retrospective study of pregnant women who gave birth at Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology in the period from 2005 to 2021: 102 pregnancies in 97 patients were analyzed: five recipients had two successful pregnancies.

Results. The average age of pregnant women was 31 ± 4.03 years. In equal proportions, patients underwent related or cadaveric kidney transplantation – 52% ($n = 53$) and 48% ($n = 49$) of cases, respectively. The average delivery time was 35.5 ± 2.7 weeks. The average weight of newborns was 2545 ± 655 grams. Premature birth (PB) occurred in 47.1%, the average period of birth was 33.4 ± 2.87 weeks, of which early birth (<32 weeks) was 22.5%. The average period of pregnancy after transplantation was 5 ± 3.31 (1–18) years, this period was not associated with obstetric complications or deterioration of graft function. A significant increase in the following parameters was noted during pregnancy: serum creatinine level ($p = 0.006$), proteinuria ($p = 0.003$).

The glomerular filtration rate also decreased significantly by the end of pregnancy ($p = 0.011$). Preeclampsia was the leading cause of decreased graft function during pregnancy (32.4%).

Conclusions. In general, pregnancy outcomes after nephrotransplantation are favorable, but there is an increased risk of preeclampsia, preterm birth, including operative delivery, urinary tract infection and anemia.

Keywords: renal transplantation, pregnancy, preeclampsia, acute kidney injury, kidney graft dysfunction, immunosuppressive therapy

For citation: Kirsanova TV, Kravchenko NF, Piliya ZA, Khodzhaeva ZS, Fedorova TA, Rozina NA, Kolobov EP. Pregnancy outcomes and complications after renal transplantation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):131–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-154>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Возможность реализации репродуктивной функции при хронической болезни почек (ХБП) является важным показателем качества жизни пациентов. Сам факт наличия ХБП создает определенные риски как гестационных осложнений, так и неблагоприятных перинатальных исходов, которые растут по мере снижения почечной функции. Женщины с терминальной стадией почечной недостаточности имеют еще и значительно сниженную фертильность вследствие нарушения работы гипоталамо-гипофизарной системы и целого ряда сопутствующих проблем. Трансплантация почки способствует не только «излечению» от азотемии, но и восстановлению фертильности, что в совокупности дает шанс пациенткам с терминальной стадией почечной недостаточности успешной реализации беременности [1]. Восстановление репродуктивной функции и способность к рождению детей стали важными показателями реабилитации пациентов, однако беременность у реципиентки почечного трансплантата остается сложной задачей. Данные об исходах беременности у реципиентов почечных трансплантатов ограничены описаниями отдельных случаев, одноцентровых исследований и добровольных регистров. В 2019 г. был опубликован первый метаанализ исходов беременности после трансплантации почки [2]. Согласно ему, а также ряду других описаний серий беременных с нефротрансплантатом, наиболее частыми осложнениями были все гипертензивные расстройства, в т. ч. преэклампсия (ПЭ), а также преждевременные роды (ПР), малый вес к сроку гестации, инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), гестационный сахарный диабет (ГСД) и анемия [3–6]. Всесторонний анализ различных мировых реестров, одноцентровых исследований и серий случаев предоставил обобщенные выводы об исходах беременности после трансплантации почки, в связи с чем крайне интересным представляется не только сравнение результатов нашего центра, но и анализ различий.

Цель исследования – изучить исходы беременности у пациенток, перенесших нефротрансплантацию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное исследование вошли 97 беременных женщин с трансплантатом почки, обротившихся в НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова с 2005 по 2021 г. Были проанализированы 102 беременности

у 97 пациенток: пять реципиенток имели по две благополучные беременности. У всех пациенток были проанализированы следующие показатели: основное заболевание почек, приведшее к терминальной стадии ХБП, длительность и вид заместительной почечной терапии (ЗПТ) перед трансплантацией, тип донора, функция трансплантата после пересадки, наличие артериальной гипертензии и протеинурии до беременности, схема приема иммуносупрессивной терапии до и во время беременности, время между нефротрансплантацией и беременностью, продолжительность беременности, способ родоразрешения, материнские и перинатальные исходы.

Средний возраст беременных составил 31 ± 4 лет (от 23 до 41). В равных соотношениях пациенткам была произведена родственная или трупная трансплантация почки – 52% ($n = 53$) и 48% ($n = 49$) случаев соответственно. Ретрансплантация почки потребовалась в 8,8% ($n = 9$). Додиализная трансплантация почки была произведена в 3,9% ($n = 4$). Своевременная функция нефротрансплантата после пересадки отмечена у 73% (54 из 74) пациенток. До трансплантации почки большинство пациенток получали ЗПТ гемодиализом – в 73,6%, перитонеальным диализом – в 22,5%. Средняя продолжительность ЗПТ перед трансплантацией составила 22,1 мес. (от 1 мес. до 7 лет). Основными причинами развития терминальной почечной недостаточности были первичные и вторичные гломерулонефриты – 65,7% ($n = 67$), в т. ч. волчаночный нефрит в 7,8% ($n = 8$), ANCA васкулиты в 1,9% ($n = 2$), а также врожденные anomalies мочевыводящей системы (МВС) – 20,6% ($n = 21$) и сахарный диабет (СД) 1-го типа – 1,9% ($n = 2$). К сожалению, причина терминальной почечной недостаточности у 12 пациенток (11,8%) была неизвестна. Средний срок от установки диагноза до достижения терминальной почечной недостаточности составил $8,01 \pm 6,64$ года (медиана = 6,0) и варьировал от 0,5 до 27 лет, средняя продолжительность ЗПТ до трансплантации почки – $1,79 \pm 1,66$ лет (медиана = 1), варьировала от 0,1 до 6 лет.

Временной промежуток между трансплантацией и наступлением беременности составил $5 \pm 3,31$ года (от 1 до 18 лет).

Стоит отметить, что количество первобеременных составило 43,1% ($n = 44$), а первородящих – 74,5% ($n = 76$). Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) наблюдалась в 83,2% ($n = 84$).

Большинство пациенток вступило в беременность со 2-й (40,4%) и 3-й (31,4%) стадиями ХБП (табл. 1).

● **Таблица 1.** Клинические характеристики пациенток с нефротрансплантатом

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients with a kidney graft

Общая характеристика беременных с нефротрансплантацией	Количество беременных (n = 102) (%)
Возраст (лет)	31 ± 4
Время после трансплантации (лет)	5 ± 3
Заместительная почечная терапия:	
• гемодиализ	73,6%
• перитонеальный диализ	22,5%
Продолжительность ЗПТ (мес.)	22,1 (1–84)
Причина утраты функции собственных почек:	
• гломерулонефриты	65,7%
• аномалии МВС	20,6%
• сахарный диабет	1,9%
• синдром Фанкони	1,9%
• неизвестные	11,8%
Родственная трансплантация	52%
Трупная трансплантация	48%
Стадия ХБП на момент беременности	
• 1	17 (19,1%)
• 2	36 (40,4%)
• 3а	28 (31,4%)
• 3б	7 (7,9%)
• 4	1 (1,1%)
Первобеременные	45,4%
Первородящие	78,4%

Преэклампсия (ПЭ) была диагностирована согласно клиническим рекомендациям РОАГ 2021 г. С учетом того, что ПУ и АГ после трансплантации могут быть проявлениями отторжения/нефротоксичности/возвратного гломерулонефрита, мы подтверждали ПЭ с помощью маркеров. Однако все пациентки с клиникой, соответствующей ПЭ, имели соотношение маркеров более 80. Анализ маркеров ПЭ также продемонстрировал статистически значимые различия. Так, уровень PlGF был статистически значимо ниже при ПЭ ($p = 0,045$). А уровень ангиотензиногена sFIt-1 был статистически значимо выше при ПЭ ($p = 0,003$). Соотношение sFIt-1/PlGF также было выше при ПЭ ($p < 0,007$).

В нашем исследовании ПЭ оценивались не только по степени тяжести, но и по сроку манифестации.

При планировании беременности производилась конверсия иммуносупрессивной терапии в связи с тератогенным эффектом ряда препаратов, используемых после трансплантации. Минимум за 6 нед. отменялся микофенолата мофетил. Во время беременности однокомпонентная терапия (ингибиторы кальциневрина) встречалась в 5,1%. Значительно чаще применялись двух- (ингибиторы кальциневрина + преднизолон) и трехкомпонентная (ингибиторы кальциневрина + азатиоприн + преднизолон) терапии, в 49,5 и 45,5% соответственно. Стоит отметить, что в качестве ингибиторов кальциневрина несколько чаще применялся такролимус, в 52,6%, чем циклоспорин, в 45,4%. При анализе дозировок иммуносупрессивной терапии до и во время беременности было отмечено, что для поддержания

адекватного уровня концентрации такролимуса и циклоспорина требовалась коррекция доз в сторону их увеличения ($p < 0,025$) (рис. 1), что соответствует литературным данным и связано с физиологической гиперфильтрацией и с тем, что такролимус и циклоспорин метаболизируются ферментом цитохром Р-450, активность которого при беременности увеличивается на 25–100%, что меняет метаболизм ингибиторов кальциневрина.

Почечные исходы определялись как острое отторжение или потеря трансплантата, а также ухудшение функции почек во время беременности. Для оценки использовались уровень сывороточного креатинина (СКр), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень суточной протеинурии до наступления беременности, в 1-, 2- и 3-м триместрах соответственно. С учетом того, что во время беременности формулы для оценки СКФ теряют свою чувствительность и специфичность, СКФ была оценена по пробе Реберга.

Наступление беременности после трансплантации составило в среднем $5 \pm 3,31$ (1–18) года, корреляций «возраста» трансплантата с акушерскими осложнениями или ухудшением функции трансплантата не обнаружено.

Статистический анализ

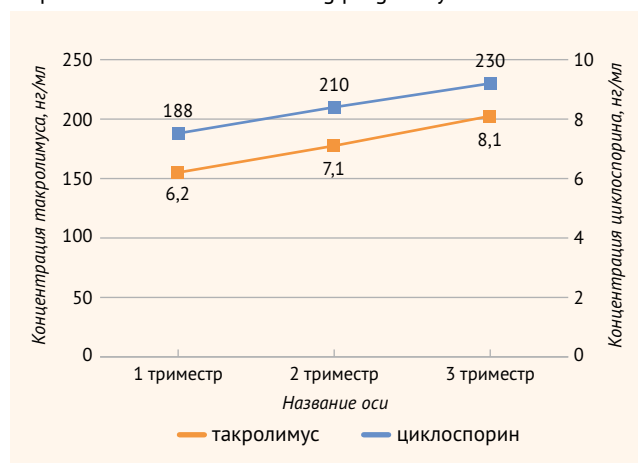
Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием программы IPM SPSS Statistics, версия 21, и Microsoft Office Excel 2007. Описания количественного параметра были представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения Mean (SD). Для анализа количественных данных применяли методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) при нормальном распределении выборки. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Материнские и перинатальные исходы

Частота живорождений составила 98% ($n = 100$). Поздний выкидыш произошел в одном случае (0,9%) на сроке 20 нед. беременности и был связан с истмико-

- **Рисунок 1.** Изменение дозировки и сывороточной концентрации такролимуса и циклоспорина во время беременности
- **Figure 1.** Changes in dosage and serum tacrolimus and cyclosporine concentrations during pregnancy



цервикальной недостаточностью (ИЦН). В нашем исследовании не было зарегистрировано ранних выкидышей, неразвивающихся беременностей, аборт. Средний срок родоразрешения составил $35,5 \pm 2,7$ нед.

ПЭ развилась в 32,4% ($n = 33$). Средний срок развития ПЭ составил $34 \pm 3,4$ (23–37) нед. Ранняя ПЭ была зарегистрирована в 11 случаях (33,3%), поздняя – в 22 случаях (66,7%). Тяжелая ПЭ – в 12 случаях (36,4%), умеренная – в 21 случае (63,6%). Полный HELLP-синдром зарегистрирован в 3 случаях, в 6 случаях – парциальный, где отсутствовал один из симптомов. Не было обнаружено связи развития HELLP-синдрома с приемом какого-либо компонента иммуносупрессивной терапии и ни с одним заболеванием, послужившим причиной развития терминальной почечной недостаточности (X^2 , $p > 0,05$). У одной пациентки, у которой ПЭ дебютировала на сроке 20–21 нед., а в 23 нед. она была родоразрешена в связи с развитием полного HELLP-синдрома, после родов более 72 ч сохранялись явления тромботической микроангиопатии (ТМА) с преобладающим поражением почек, диагноз был пересмотрен на атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). При пересмотре ее морфологического материала нативных почек на этапе установления диагноза «гломерулонефрит» оказалось, что признаки ТМА преобладали над признаками мезангиальной пролиферации. По-видимому, именно аГУС стал причиной ее терминальной почечной недостаточности. К сожалению, несмотря на выполнение плазмообменов, функция трансплантата не восстановилась, далее пациентке было выполнено генетическое исследование, позволившее верифицировать аГУС (обнаружена патогномичная гетерозиготная мутация CFH и гомозиготная MCP), повторная трансплантация выполнялась с ингибитором C5-компонента комплемента экулизумабом. Пациентка продолжает получать комплемент-блокирующую терапию, планирует беременность.

Уровень СКр в начале беременности имел статистически значимые различия при ПЭ и в этой группе достигал $149,8$ мкмоль/л против $104,7$ мкмоль/л в группе без ПЭ ($p < 0,001$) (рис. 2). Кроме того, уровень стартового СКр коррелировал со сроком развития ПЭ: чем раньше развивалась ПЭ, тем выше были значения исходного СКр ($p = 0,021$, $r = -0,68$). Также статистически значимо развитие ПЭ было связано с уровнем стартовой СКФ ($p = 0,01$), однако, с учетом того, что стартовая СКФ оценивалась согласно формулам, а не по клиренсу эндогенного СКр, возможны искажения.

Анемия была зарегистрирована в 80,4% ($n = 82$), при этом она чаще развивалась в 3-м триместре. Уровень гемоглобина был обратно пропорционально связан с уровнем СКр ($r = -0,406$, $p = 0,008$), прямо – с уровнем СКФ ($r = 0,402$, $p = 0,01$), а также с присоединением ПЭ-соотношения sFlt-1/PlGF ($r = -0,587$, $p = 0,001$).

С учетом того, что мы проводили дифференциальную диагностику различных причин анемии, в 78% ($n = 64$) наиболее вероятной причиной стала ХБП, что потребовало применения рекомбинантного эритропоэтина. Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) зарегистрированы в 35,4% ($n = 28$) и были представлены в основном бессимптомной бактериурией (ни одного пиелонефрита в нашей

группе не было, однако, в связи с тем, что трансплантат не имеет болевых рецепторов, а гестационные изменения могут нивелировать первые признаки воспаления, мы не стали выделять варианты мочевого инфекции).

Гестационный сахарный диабет (ГСД) развился в 16,7% ($n = 17$) и не зависел от приема такролимуса или циклоспорина ($p = 0,108$). Инсулиноterapia была назначена четырём из 17 беременных (23,5%).

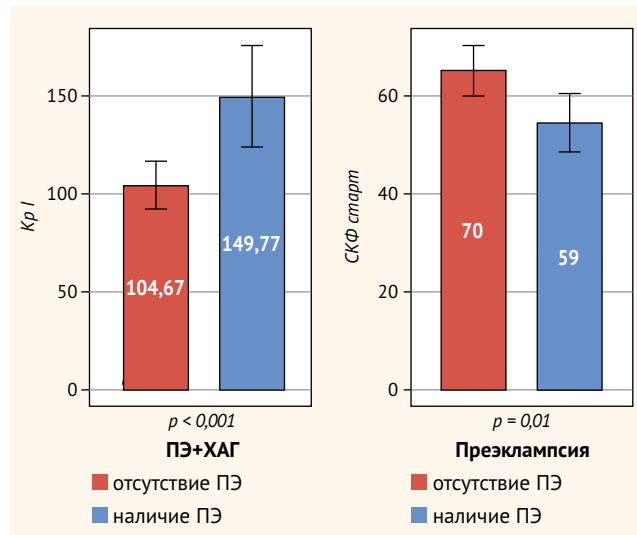
Роды через естественные родовые пути произошли в 7,9% ($n = 7$ из 88), частота оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения составила 92,1% ($n = 81$ из 88). Показаниями к оперативному родоразрешению явились: нарастание тяжести ПЭ (29,4%, $n = 30$), преждевременное излитие околоплодных вод (4,9%, $n = 5$), рубец на матке (4,9%, $n = 5$), ухудшение состояния плода (3,9%, $n = 4$), вращение плаценты (0,9%, $n = 1$), сочетанные показания (26,5%, $n = 27$) (табл. 2). Столь высокая частота оперативного родоразрешения связана с тем, что в России до недавнего времени сама нефротрансплантация (отягощенный соматический анамнез) являлась показанием к кесареву сечению.

Преждевременные роды (ПР) встречались в 42,2% ($n = 43$), средний срок ПР составил $33,4 \pm 2,87$ нед. Из них ранние ПР (<32 нед.) составили 20,9% ($n = 9$). Преждевременные роды были связаны с уровнем СКр ($p = 0,043$) и СКФ ($p < 0,001$) в начале беременности, а также статистически значимо связаны с развитием ПЭ ($X^2 = 26,8$, $p < 0,0001$) и HELLP-синдрома ($X^2 = 5,4$, $p = 0,019$). Потребность в профилактике респираторного дистресс-синдрома плода отмечалась в 21,3% ($n = 16$).

Частота угрожающего раннего выкидыша составила 40,2% ($n = 41$), позднего выкидыша – 18,6% ($n = 19$), преждевременных родов – 25% ($n = 20$). Средняя масса новорожденных составила 2545 ± 655 г. Задержка роста плода (ЗРП) встречалась в 5,7%, маловесный плод к сроку

● **Рисунок 2.** Уровни исходного креатинина и СКФ (на момент начала беременности) при развитии в дальнейшем преэклампсии и без нее

● **Figure 2.** Levels of baseline creatinine and GFR (on the onset of pregnancy) with and without subsequent development of preeclampsia



● **Таблица 2.** Перинатальные исходы пациенток с нефротрансплантатом
 ● **Table 2.** Perinatal outcomes in patients with a kidney graft

Исходы	Количество случаев (n = 83) (%)
Срок беременности	35,5 ± 2,7 (87)
Вес при рождении	2545 ± 655
• <2500	26,5% (22)
• <1500	9,6% (8)
• <1000	3,6% (3)
Преждевременные роды < 37 нед. Ранние ПР < 32 нед.	42,2% 20,9%
Задержка роста плода	5,7%
Маловесный плод к сроку гестации	9,5%
Оценка по Апгар	
• на 1 мин	8 ± 0,94 (4–9)
• на 5 мин	9 ± 0,74 (6–9)

гестации – в 9,5% (табл. 2). Стоит отметить, что при ПЭ статистически ниже была масса новорожденных ($p < 0,001$) (используемый метод: t-критерий Стьюдента).

Почечные исходы

Средний уровень СКр в первом триместре составил $108,4 \pm 42,3$ мкмоль/л (Ме), во втором триместре – $110,6 \pm 41,1$ мкмоль/л (Ме), а в третьем – $125,91 \pm 44,03$ мкмоль/л (Ме). СКФ в первом триместре составила $54,94 \pm 21,63$, во втором триместре – $57,68 \pm 23,26$, а в третьем – $52,69 \pm 25,16$. СПУ в первом триместре составила 0,085 г/л [0–0,2], во втором триместре – 0,19 г/л [0,083–0,983], а в третьем – 0,396 г/л [0,240–1,02].

Во время беременности отмечалось статистически значимое повышение уровня СКр ($p = 0,006$), протеинурии ($p = 0,003$). СКФ к концу беременности снижалась ($p = 0,011$). Уровень СКр статистически значимо коррелировал с уровнем ПУ во 2-м триместре ($p = 0,001$, $r = 0,494$).

В нашем исследовании ПЭ стала основной причиной снижения функции трансплантата во время беременности (32,4%). Нарастание уровня СКр на 30% (развитие ОПП) отмечалось в 43,2% (41 из 95) и в основном было связано с ПЭ ($p = 0,007$). Также была установлена корреляция между сроком развития ПЭ и нарастанием уровня СКр ($p = 0,030$) (рис. 3).

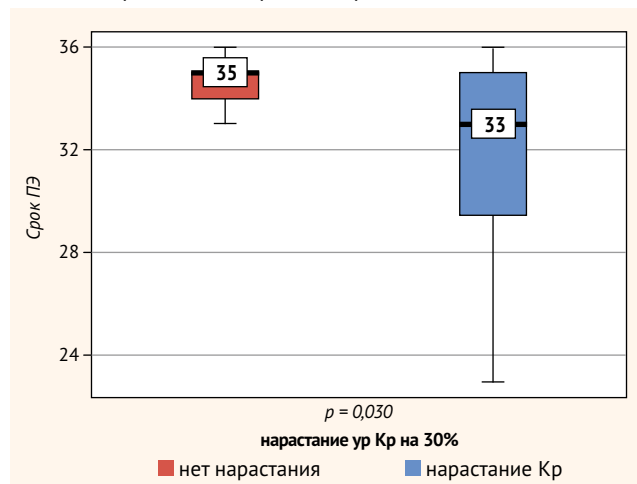
ОБСУЖДЕНИЕ

Наша работа представляет собой крупное одноцентровое исследование: в НМИЦ АГ и П аккумулируются практически все беременные с трансплантированными органами в Российской Федерации.

Результаты нашего исследования продемонстрировали благоприятный профиль беременности у пациенток с почечным трансплантатом, большинство таких беременностей заканчиваются живорождением, однако, несмотря на это, риск развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода высокий. Частота преэклампсии и кесарева сечения была значительно выше, чем в общей популяции.

● **Рисунок 3.** Развитие острого повреждения почек как основной маркер преэклампсии

● **Figure 3.** Development of acute kidney injury as a primary marker for prediction of preeclampsia



Интересно, что частота живорождения у женщин после трансплантации почки в нашем исследовании составила 98%, что значительно выше, чем в общей популяции (62%). Такая тенденция прослеживается во всем мире [7]. В крупном систематическом обзоре эта частота составила 73%, а по данным Национального регистра беременности, после трансплантации США сообщается о частоте живорождения 71–76% [4, 6].

Схожие результаты продемонстрировал и метаанализ, проведенный N. Deshpande в 2011 г., в котором изучались исходы 4 706 беременностей у женщин с трансплантацией почки – коэффициент живорождения составил 73,5% [5].

Более высокий уровень живорождения, по-видимому, связан с тем, что пациентки с нефротрансплантатом более тщательно курируются во время беременности специалистами разного профиля и получают своевременную медицинскую помощь. Также важно учитывать, что существуют несоответствия в определении коэффициента живорождения, используемого в различных исследованиях, например, коэффициент живорождения определялся на 1000 женщин-реципиентов трансплантата в одних исследованиях, тогда как на 1000 беременностей у реципиентов трансплантата в других, в нашем же мы считали его в процентах от всех беременностей. Другим объяснением высокой живорождаемости в нашем исследовании может быть тот факт, что всем нашим беременным на этапе планирования производилась конверсия схем иммуносупрессии и к нам не вошли пациентки, у которых беременность наступила при применении тератогенных иммунодепрессантов микофенолата и сиролимуса. В нашем исследовании был зарегистрирован всего 1 поздний выкидыш в связи с истмико-цервикальной недостаточностью на сроке беременности 20 нед. и ни одного случая пороков развития плода.

Современные подходы к планированию беременности регламентируют начало прегравидарной подготовки при стабильном состоянии функции почек и низком риске инфекционных осложнений не ранее чем через 1 год после трансплантации. И хотя H. Kim не выявил различий

в материнских и перинатальных исходах или осложнениях при наступлении беременности в течение первых 12 мес. после трансплантации, в нашем исследовании не было зарегистрировано таких беременностей, средний срок наступления беременности составил $5 \pm 3,31$ года. По-видимому, это также объясняет такой высокий уровень живорождения [8].

Однако, несмотря на высокий процент живорождаемости, наше исследование продемонстрировало значительно более высокую долю материнских осложнений у реципиентов почечного трансплантата, а именно преэклампсии, которая зарегистрирована у трети женщин (32,4% случаев). Наши данные соответствуют V. Vannevel, у которого в ретроспективной когорте из 52 женщин, перенесших трансплантацию почки, частота ПЭ достигла 38% [9].

ХАГ является верным спутником реципиентов почечного трансплантата, частота ХАГ, по данным разных авторов, варьирует от 52 до 69%. Возникновению или сохранению гипертензии после трансплантации почки могут способствовать несколько факторов, в т. ч. сам факт приема ингибиторов кальциневрина, а также наличие нативных сморщенных почек, ведущих к увеличению продукции ренина [2, 10].

В нашем исследовании частота ХАГ достигала 83,2% ($n = 84$). Такая разница с мировыми данными, по-видимому, связана с тем, что в нашей стране сама трансплантация уже является жизнеспасительной, а наличие и выраженность гипертензии после нее часто недооценивается и недостаточно контролируется самими трансплантологами или специалистами, наблюдающими за такими пациентами. Это подтверждает тот факт, что в ряде случаев ХАГ была диагностирована только при наступлении беременности. Важно отметить, что всего лишь у 13,4% (14) пациенток с ХАГ беременность наступила на фоне приема антигипертензивной терапии. По-видимому, разница в частоте ПЭ связана еще и с тем, что диагностика ПЭ у пациентов с нефротрансплантацией может быть затруднена и недооценена, именно поэтому для подтверждения ПЭ мы использовали маркеры ПЭ. Заслуживает внимание тот факт, что повышение АД с ранних сроков беременности было отмечено у 23,7% (23) обследованных, а к 3-му триместру этот показатель достиг 84,8% (78 из 92).

Мы обнаружили существенные различия и в частоте ГСД, который в нашей группе пациентов диагностирован у 16,7% ($n = 17$), причем 4 из них проводилась инсулинотерапия. По данным систематического обзора, максимальная частота ГСД достигала 8,9% и была зарегистрирована в Европе, тогда как в Океании всего 1% [6]. Данных по распространенности ГСД среди пациенток с нефротрансплантатом в РФ нет. Хотя более высокую частоту ГСД у реципиентов нефротрансплантата во всем мире объясняют использованием иммунодепрессантов, по-видимому, важную роль имеет и предрасположенность к диабету, и особенности диеты. Косвенно это подтверждает отсутствие связи ГСД с типом иммуносупрессивной терапии в нашей когорте.

По данным мировой литературы сообщается о снижении сывороточной концентрации иммуносупрессивных препаратов, в связи с чем рекомендуется более частый их мониторинг во время беременности [11, 12]. С учетом

этих данных мы исследовали концентрацию раз в 2 нед., в нашем исследовании также было отмечено статистически значимое увеличение дозировки иммуносупрессивных препаратов ($p < 0,025$). По-видимому, частый контроль и коррекция доз препаратов являлись основными причинами отсутствия острого отторжения трансплантата во время беременности в нашей когорте, тогда как, по данным систематического обзора, общая частота острого отторжения во время беременности среди 822 реципиентов почечного трансплантата составила 9,4% [6].

В связи с приемом иммуносупрессивной терапии реципиентки нефротрансплантата имеют более высокий риск развития мочевой инфекции [7]. Кроме того, анатомические и функциональные изменения мочевых путей, происходящие во время беременности, усиливают эту предрасположенность. В нашей группе частота ИМВП составила 35,4%, что сопоставимо с другими исследованиями [6, 7, 14]. По-видимому, пациенткам с нефротрансплантатом надо чаще выполнять бактериальный посев мочи для своевременной санации инфекции.

Еще одним спутником беременности стала анемия, ее частота в исследуемой группе составила 80,4% ($n = 82$). Считается, что посттрансплантационная анемия регистрируется у 10–40% реципиентов почечного трансплантата в первые 12 мес. [15]. Ее распространенность частично зависит от диагностических возможностей и сроков после трансплантации. Однако сам тот факт, что у пациентов с трансплантацией чаще встречается анемия, чем в общей популяции с сопоставимой СКФ, позволяет предположить, что сам факт трансплантации может способствовать развитию анемии. По-видимому, анемия, как и гипертензия, часто недооценивается на этапе планирования, что требует дальнейшего междисциплинарного взаимодействия.

Интересно, что мы проводили тщательный поиск причины анемии со своевременной коррекцией железодефицита и диагностикой макроцитоза. С учетом того, что определение уровня эритропоэтина при ХБП неинформативно (возможен относительный дефицит при нормальном уровне), появление или усугубление анемии мы расценивали как усугубление дефицита из-за снижения функции трансплантата и лечили препаратами эритропоэтина короткого действия.

В пользу этого механизма косвенно свидетельствовал и анализ функции трансплантата, который показал статистически значимое снижение СКФ к концу беременности ($p < 0,05$) и нарастание уровня СКр ($p < 0,05$) и протеинурии ($p < 0,05$). Наши данные сопоставимы с международными данным систематического обзора, в котором было продемонстрировано значимое нарастание СКр (до зачатия СКр составил $1,23 \pm 0,16$ мг/дл против $1,37 \pm 0,27$ мг/дл к концу беременности, $p = 0,007$) [6].

Основной причиной снижения функции почки во время беременности стала ПЭ. Развитие острого повреждения почки отмечалось в 43,2% (41 из 95) и в основном было связано с ПЭ ($p = 0,007$). Другой причиной ОПП стал аГУС в одном случае и ИМВП.

Удивителен случай развития аГУС во время беременности в отсутствие установленного диагноза на этапе исходного заболевания, а затем после выполнения трансплантации:

сама по себе трансплантация является значимым триггером для активации комплемента. Однако в 2015 г. опубликован похожий случай в мировой литературе, когда пациентка развила рецидив аГУС только во время беременности, которая наступила уже с нефротрансплантатом [7]. Как известно, диагноз аГУС ставится на основании сохранения или даже прогрессии симптомов ТМА после родоразрешения при исключении прочих причин, прежде всего септической вторичной ТМА. У нашей пациентки явно были признаки внутрисосудистого гемолиза, тромбоцитопении и ОПП, и впоследствии ей была выполнена биопсия аллотрансплантата с подтверждением ТМА. Диагностическое тестирование для выявления причины аГУС является сложной задачей, однако известно, что до 80% случаев послеродового аГУС имеют генетические нарушения в системе регуляции альтернативного пути комплемента. Эти тесты имеют прогностическую ценность; мутации связаны с повышенным риском рецидива и прогрессирования ХБП. В 2012 г. был зарегистрирован случай послеродового аГУС у молодой женщины, перенесшей трансплантацию печени. Генетические исследования донора ее печени выявили мутацию CFH, приводящую к дефициту фактора Н, основного белка регулятора комплемента. Генотип самой пациентки показал, что она гомозиготна по МСР. Ее заболевание было связано с приобретенной мутацией CFH от донора в сочетании с гаплотипом общего фактора восприимчивости МСР у пациентки, что послужило значимым фактором для реализации аГУС во время беременности. К сожалению, у нее же в итоге развилась терминальная почечная недостаточность, потребовавшая диализа, на момент подачи кейс-репорта она не получала лечение экулизумабом [17]. Благодаря последующему исследованию нам удалось определить причину аГУС у нашей пациентки, которыми стали сразу 2 мутации. Использование экулизумаба у нее продиктовано профилактикой развития рецидива аГУС после повторной трансплантации. Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к фактору комплемента 5, которое было одобрено FDA для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии в 2007 г. и для аГУС в 2011 г. Как подтверждает наш случай, экулизумаб оказывается особенно эффективным при рецидиве ТМА после трансплантации [18]. С 2019 г. пациентки с аГУС получают биоаналог оригинального экулизумаба препарат Элизария, сходный терапевтический профиль которого был подтвержден в сравнительных клинических исследованиях [19, 20]. У пациентов с аГУС показана эффективность российского биоаналога экулизумаба как при купировании острых эпизодов ТМА, так и при профилактике рецидивов аГУС [21, 22].

Еще одним важным аспектом оценки исходов после нефротрансплантации является недоношенность, которая считается основной причиной заболеваемости и смертности младенцев. В нашем исследовании преждевременные роды произошли в 42,2% (n = 82), однако в задачи исследования не входила оценка катамнеза новорожденных.

Несмотря на то что предпочтительным методом родоразрешения после трансплантации в связи с высоким риском инфекционных осложнений являются роды через естественные пути, во всем остается крайне высокой

частота кесарева сечения (92,1%, n = 81), что отчасти связано с боязнью естественных родов у соматически ослабленных пациенток. Однако почти треть пациенток родоразрешается экстренно. Основным показанием к экстренному оперативному родоразрешению явилось нарастание тяжести ПЭ (29,4%, n = 30).

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, экстренное кесарево сечение было связано со значительно повышенными показателями неонатальной заболеваемости и смертности, а также материнских осложнений, включая инфекцию в области хирургического вмешательства, ИМВП, расхождение швов и повторное хирургическое вмешательство, чем при плановом кесаревом сечении [23]. Реципиенты трансплантата подвергаются более высокому риску оперативного родоразрешения независимо от ранее выявленных факторов риска, однако наше исследование дополняет существующую литературу и позволяет предположить, что недостаточно тщательное долгосрочное ведение пациенток на этапе планирования беременности с модификацией возможных факторов риска является основной задачей для предотвращения экстренного кесарева сечения у реципиентов трансплантата и минимизации общего количества оперативного родоразрешения.

ВЫВОДЫ

Трансплантация почки, помимо основной задачи по «излечению» от азотемии, является эффективным методом для восстановления фертильности у женщин с терминальной ХБП. Однако такая беременность не лишена рисков (в частности, недоношенность, малые для гестационного возраста дети и гипертонические расстройства беременности). Идеальный профиль потенциальной матери включает «нормальную» или «хорошую» функцию трансплантата (обычно определяемую как скорость клубочковой фильтрации, СКФ ≥ 60 мл/мин), скудную или отсутствующую протеинурию (обычно определяемую как ниже 500 мг/дл), нормальное или хорошо контролируемое артериальное давление (только один препарат и отсутствие признаков поражения органов-мишеней), коррекцию анемии и отсутствие недавнего острого отторжения, а также иммуносупрессию в низких дозах без использования потенциально тератогенных препаратов. В этом случае риск ухудшения функции почек практически незначителен. По-видимому, неадекватная коррекция АГ и анемии на этапе планирования беременности и приводит к увеличению риска материнских осложнений. Кроме этого, чем хуже функция трансплантата в дебюте беременности, тем выше риск развития преэклампсии.

Рутинную оценку функции трансплантата, коррекцию анемии и АГ во время беременности стоит проводить междисциплинарно акушером-гинекологом и нефрологом даже у бессимптомных пациенток. Также важна своевременная диагностика таких осложнений, как преэклампсия, анемия и ИМВП, которые могут быть основными причинами дисфункции трансплантата.



Поступила / Received 15.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2024
Принята в печать / Accepted 18.03.2024

Список литературы / References

- Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron*. 2002;92(3):735–737. <https://doi.org/10.1159/000064079>.
- Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int J Nephrol*. 2016;2016:4539342. <https://doi.org/10.1155/2016/4539342>.
- Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):290–298. <https://doi.org/10.2215/CJN.06170612>.
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Radomski JS, Gaughan WJ, McGrory CH, Armenti VT; National Transplantation Pregnancy Registry. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2007;29–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18642451>.
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, Segue DL. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2388–2404. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x>.
- Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, Sanghavi MK, Welge J, Johansen R et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1213-5>.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births in the United States, 2016. *NCHS Data Brief*. 2017;(287):1–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155684>.
- Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han DJ, Yang WS, Park SK. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation*. 2008;85(10):1412–1419. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318170f8ed>.
- Vannevel V, Claes K, Baud D, Vial Y, Golshayan D, Yoon EW et al. Preeclampsia and Long-term Renal Function in Women Who Underwent Kidney Transplantation. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):57–62. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002404>.
- Haas M, Mayer G. Cyclosporin A-associated hypertension-pathomechanisms and clinical consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(3):395–398. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027761>.
- Garlo K, Dressel D, Savic M, Vella J. Successful eculizumab treatment of recurrent postpartum atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Clin Nephrol Case Stud*. 2015;3:8–13. <https://doi.org/10.5414/CNCS108491>.
- Al-Otaibi T, Gheith OA, Nagib AM, Nair P, Zakaria ZE, Halim MA et al. Pregnancy After Renal Transplant: Single Center Experience From the Middle East in Patients Using Different Calcineurin Inhibitors. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(Suppl 1):99–104. <https://doi.org/10.6002/ect.MESOT2018.042>.
- van Buren MC, Gosselink M, Groen H, van Hamersvelt H, de Jong M, de Borst MH et al. Effect of Pregnancy on eGFR After Kidney Transplantation: A National Cohort Study. *Transplantation*. 2022;106(6):1262–1270. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003932>.
- Atallah D, El Kassis N, Salameh C, Safi J, Bejjani L, Lutfallah F et al. Pregnancy and renal transplantation. *J Med Liban*. 2015;63(3):131–137. <https://doi.org/10.12816/0015835>.
- Brown JH, Tellez J, Wilson V, Mackie IJ, Scully M, Tredger MM et al. Postpartum aHUS secondary to a genetic abnormality in factor H acquired through liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(6):1632–1636. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.03991.x>.
- Forbes TA, Bradbury MG, Goodship TH, McKiernan PJ, Milford DV. Changing strategies for organ transplantation in atypical haemolytic uraemic syndrome: a tertiary case series. *Pediatr Transplant*. 2013;17(3):E93–9. <https://doi.org/10.1111/petr.12066>.
- Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA, Davydkin IL, Korobkin AV, Shamrai VS et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol*. 2021;100(11):2689–2698. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7>.
- Птушкин ВВ, Кулагин АД, Лукина ЕА, Давыдкин ИЛ, Константинова ТС, Шамрай ВС и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):77–84. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000818>.
- Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, Davydkin IL, Konstantinova TS, Shamrai VS et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(7):77–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000818>.
- Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urology & Nephrology Open Access Journal*. 2020;8(2):37–40. Available at: https://www.generium.ru/upload/preparations/elizariya/Lavrishcheva-IV-et-al-aHUS-case-report_UNOAJ-08-00272.pdf?ysclid=luwplwxjrf570050976.
- Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Шифман ЕМ. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):25–30. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-25-30>.
- Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM. Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(3):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-25-30>.
- Yang XJ, Sun SS. Comparison of maternal and fetal complications in elective and emergency cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(3):503–512. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4445-2>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.В. Кирсанова, З.С. Ходжаева

Концепция и дизайн исследования – Т.В. Кирсанова, Т.А. Федорова, З.С. Ходжаева, Е.П. Колобов

Написание текста – Т.В. Кирсанова, Т.А. Федорова, З.С. Ходжаева, Е.П. Колобов

Обзор литературы – Т.А. Федорова, З.С. Ходжаева, Е.П. Колобов

Анализ материала – Т.А. Федорова, З.С. Ходжаева, Е.П. Колобов

Статистическая обработка – З.А. Пилия, Н.А. Розина, Н.Ф. Кравченко

Редактирование – Е.П. Колобов

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana V. Kirsanova, Zulfiya S. Khodzhaeva

Study concept and design – Tatiana V. Kirsanova, Tatiana A. Fedorova, Zulfiya S. Khodzhaeva, Evgeniy P. Kolobov

Text development – Tatiana V. Kirsanova, Tatiana A. Fedorova, Zulfiya S. Khodzhaeva, Evgeniy P. Kolobov

Literature review – Tatiana A. Fedorova, Zulfiya S. Khodzhaeva, Evgeniy P. Kolobov

Material analysis – Tatiana A. Fedorova, Zulfiya S. Khodzhaeva, Evgeniy P. Kolobov

Statistical processing – Zafida A. Piliya, Nina A. Rozina, Natalia F. Kravchenko

Editing – Evgeniy P. Kolobov

Информация об авторах:

Кирсанова Татьяна Валерьевна, ведущий научный сотрудник 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/0000-0002-6125-590X>; a_tatyana@mail.ru

Кравченко Наталья Федоровна, старший научный сотрудник 1-го отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; natakkravchenko11@gmail.com

Пиля Зафида Алексеевна, аспирант 1-го отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; zafida@mail.ru

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8159-3714>; zkhodjaeva@mail.ru

Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением 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; <https://orcid.org/0000-0001-6883-4456>

Розина Нина Александровна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для лечения больных острым инфарктом миокарда, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; rozina.nina@gmail.com

Колобов Евгений Павлович, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии медицины катастроф, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0009-0000-9798-5640>

Information about the authors:

Tatiana V. Kirsanova, Lead Researcher of the Institute of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6125-590X>; a_tatya@mail.ru

Natalia F. Kravchenko, Senior Researcher of High Risk Pregnancy Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; natakkravchenko11@gmail.com

Zafida A. Piliya, Postdoc of High Risk Pregnancy Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; zafida@mail.ru

Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8159-3714>; zkhodjaeva@mail.ru

Tatiana A. Fedorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Transfusiology and Extracorporeal Hemocorrection, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6883-4456>

Nina A. Rozina, Anesthesiologist-Resuscitator of the Intensive Care Unit for the Treatment of Patients with Acute Myocardial Infarction, Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; rozina.nina@gmail.com

Evgeniy P. Kolobov, Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9798-5640>

Левоноргестрел в составе менопаузальной гормональной терапии: эффекты и клинические возможности

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

Женский гипогонадизм как результат естественного или индуцированного выключения функции яичников представляет собой многогранную проблему. Широкая палитра его клинических проявлений мотивирует женщин обращаться к врачам различных специальностей и решать проблемы здоровья, не акцентируя внимание на основной причине происходящего. Кроме того, финансово-экономическая составляющая проблемы вследствие нарушения качества жизни женщин и резкого снижения их трудоспособности требует включения максимально эффективного метода лечения. На основании критической оценки имеющихся доказательств менопаузальная гормональная терапия (МГТ) наиболее оправдана и эффективна для женщин с климактерическими расстройствами. МГТ направлена на коррекцию вазомоторных симптомов (включая ночную потливость и приливы жара), психоэмоциональных нарушений, сексуальной дисфункции, урогенитальных расстройств и профилактику возраст-ассоциированной патологии. В настоящее время в арсенале врачей имеется целый ряд схем МГТ и комбинаций ее компонентов, позволяющих осуществлять персонализированный подход с учетом жалоб, сопутствующих заболеваний, предпочтений женщины. Спектр биологических эффектов и рисков зависит от дозы гормонального препарата, продолжительности применения, путей введения, времени начала МГТ. Первый компонент МГТ относительно постоянен и содержит биоидентичные эстрогены. Второй компонент представлен гетерогенной группой гестагенов по своему вектору влияния, фармакодинамическому и фармакокинетическому профилю. Статья посвящена циклической двухфазной МГТ с использованием комбинации 17β-эстрадиола (2 мг) и левоноргестрела (0,15 мг) (Для Женс климо, «Фармасинтез-Тюмень», Россия). Будет представлен клинический портрет пациенток, репрезентативно представляющих популяцию типичных пользователей данной комбинации. Опыт применения препарата будет изложен в виде обзора и собственных клинических случаев из повседневной врачебной практики.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, климактерический синдром, 17β-эстрадиол, левоноргестрел, аномальное маточное кровотечение, преждевременная недостаточность яичников

Для цитирования: Якушевская ОВ. Левоноргестрел в составе менопаузальной гормональной терапии: эффекты и клинические возможности. *Медицинский совет*. 2024;18(4):141–146. <https://doi.org/10.21518/ms2024-080>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Levonorgestrel as part of menopausal hormone therapy: effects and clinical possibilities

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

Female hypogonadism, as a result of natural or induced shutdown of ovarian function, is a multifaceted problem. A variety of clinical manifestations motivates women to consult doctors of various specialties and solve health problems without focusing on the underlying cause. The financial and economic component of the problem due to a violation of the quality of life of women and a sharp decrease in their ability to work requires the inclusion of the most effective method of treatment. There are a number of MHT regimens and combinations that allow differentiated selection of the drug, taking into account the woman's health status and her concomitant diseases. The range of biological effects and risks depends on the type and dose of the hormonal drug, duration of use, route of administration, and time of initiation of MHT. As a component of MHT, bioidentical estrogens and gestagens are used, different in their vector of influence, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile. The article is devoted to cyclic biphasic MHT using a combination of 17β-estradiol (2 mg) and levonorgestrel (0.15 mg). The experience of using the drug will be presented in the form of a review and our own clinical cases from everyday medical practice.

Keywords: menopausal hormone therapy, menopausal syndrome, 17β-estradiol, levonorgestrel, abnormal uterine bleeding, premature ovarian failure

For citation: Yakushevskaya OV. Levonorgestrel as part of menopausal hormone therapy: effects and clinical possibilities. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):141–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-080>.

Conflict of interest: the author declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сущность физиологических особенностей женского организма в различные возрастные периоды определяется в основном функциональным статусом яичников [1, 2]. В исследованиях было показано, что угасание функции яичников начинается задолго до первых изменений менструального цикла (примерно после 35 лет) и постепенно прогрессирует. Диапазон влияния женских половых гормонов не укладывается только лишь в рамки инволютивных изменений органов репродуктивной системы. Поэтому гипозестрогения относительная/абсолютная становится благоприятным фоном для развития климактерических расстройств и возраст-ассоциированной патологии (остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, деменция). В связи с чем своевременное выявление признаков дефицита эстрогенов лежит в основе эффективной профилактики его необратимых последствий [3].

МГТ признана наиболее оправданным методом коррекции климактерических расстройств. Основным условием, обеспечивающим оптимальную эффективность и благоприятный профиль безопасности, является своевременность ее назначения в период «окна терапевтических возможностей», которое приходится на возраст женщины 45–59 лет и/или продолжительность менопаузы не более десяти лет [1].

Достаточно недавно учеными был выявлен феномен эу-эстрогемии. Считается, что вследствие длительного дефицита эстрогенов снижается уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов (ER), их плотность и функциональная активность. ER оптимально рефлексируют на собственный лиганд в условиях кратковременного дефицита. Соответственно, в условиях длительной гипозестрогемии реэстрогенизация экзогенными эстрогенами может оказаться неэффективной [4]. Своевременно назначенная МГТ эффективно поддерживает уровень функциональной плотности и чувствительности ER, что позволяет достичь протективного эффекта применительно к возраст-ассоциированным заболеваниям [5].

СХЕМЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

К настоящему времени с целью индивидуализации МГТ разработано множество схем и комбинаций гормональных компонентов. Эстрогенный компонент МГТ относительно постоянен и представлен биоидентичными эстрогенами (17 β -эстрадиол и эстрадиола валерат), максимально приближенными по своей химической структуре эндогенному эстрадиолу. Гестагенный (прогестагенный) компонент более вариателен и определяет выраженность и специфичность влияния гормонального препарата. В настоящее время разработано 4 поколения гестагенов, к которым можно отнести более 20 разновидностей. Их дифференцированный фармакодинамический и фармакокинетический профиль не позволяет сформировать отдельные специфические классы. Секреторная трансформация эндометрия – единственное характерное для всех

гестагенов свойство [6]. Полный спектр биологической активности прогестинов демонстрирует значительные различия. Способность любого прогестина связываться с рецептором прогестерона и с другими внутриклеточными стероидными рецепторами варьирует, и это определяет его биологический эффект [7].

Левоноргестрел (ЛНГ) представляет собой синтетический прогестаген второго поколения, который является активным компонентом рацемической смеси норгестрела (производное 19-норстероидов). Изначально ЛНГ входил только в состав препаратов для пероральной экстренной и комбинированной контрацепции. Далее границы использования были расширены до подкожных имплантов и внутриматочных спиралей, высвобождающих ЛНГ. В настоящее время в сочетании с эстрадиолом ЛНГ также используется в качестве парентеральной (в виде трансдермальных пластырей) и пероральной двухфазной циклической МГТ. Суммарно ЛНГ применяется во всем мире в сфере женского здоровья более 40 лет, с опытом в миллионы пациенто-лет [8–10]. Исследования по изучению фармакокинетики подтвердили низкую биохимическую селективность ЛНГ, в связи с чем он не подвергается значительному пресистемному метаболизму, а его биодоступность достигает 85–100% [11–13].

Как и все гестагены, ЛНГ обладает рядом специфических эффектов. Он является агонистом рецептора прогестерона (PR). Причем его аффинитет к PR превосходит таковой у прогестерона и дидрогестерона [7]. Исследования по оценке эффективности прогестинов с использованием эстроген-праймированной биохимии и морфологических особенностей эндометрия в постменопаузе подтвердили способность ЛНГ эффективно предотвращать пролиферативное воздействие эстрогенов на эндометрий. Антипролиферативный эффект обусловлен снижением синтеза ДНК, митотической активности, экспрессии ER, стимуляцией экспрессии белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 и активацией 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы [14, 15]. В связи с этим гормональные препараты с ЛНГ можно считать оптимальными для ситуации особой необходимости эффективной гестагенной поддержки.

Недостаточность лютеиновой фазы и ановуляция, сопровождающие угасание функции яичников, являются основной причиной развития аномальных маточных кровотечений (АМК) дисфункционального происхождения. В период перименопаузального перехода каждая вторая женщина отмечает хотя бы один эпизод такого кровотечения [16]. В открытом проспективном неконтролируемом исследовании с участием 53 женщин с вазомоторными симптомами и АМК в период менопаузального перехода проводился анализ эффекта МГТ (2 мг эстрадиола валерата и 0,15 мг ЛНГ) на состояние эндометрия. Исходно у 34 (64,2%) пациенток были верифицированы гиперпластические изменения эндометрия (гиперплазия без атипии, полипы). Через 6 мес. наблюдения отмечалась положительная динамика морфологических показателей эндометрия. Патология эндометрия диагностирована только у 3 (5,7%) пациенток ($p < 0,01$). Комбинация эстрадиола валерата и ЛНГ эффективно купировала

климактерические симптомы, хорошо контролировала менструальный цикл и состояние эндометрия [17].

Дефицит эстрогенов является благоприятным фоном для развития когнитивно-мнестических нарушений, расстройств эмоциональной сферы, сексуальной дисфункции. Прогестерон и эстрогены оказывают интерактивное влияние на головной мозг, однако взаимодействие между синтетическими прогестинами и 17 β -эстрадиолом (Е2) в нейронах изучено недостаточно. Степень выраженности протективного эффекта эстрогенов обусловлена прогестагенным компонентом [18] и снижается пропорционально продолжительности дефицита эстрогенов [19]. В исследовании С. J. Pike на культуре эмбрионов крыс было проанализировано влияние семи клинически значимых прогестагенов на экспрессию мРНК ER, Е2-индуцированную нейропротекцию и экспрессию мРНК нейротрофического фактора головного мозга (НФГМ, нейротрофин). Было обнаружено, что медроксипрогестерона ацетат снижал экспрессию как ER α , так и ER β , блокировал Е2-опосредованную нейропротекцию и экспрессию НФГМ. И наоборот, ЛНГ увеличивал экспрессию ER α и/или ER β , оказывал нейропротекторное действие и не подавлял Е2-опосредованное увеличение выживаемости нейронов и экспрессии НФГМ, тем самым снижая интенсивность апоптоза и увеличивая выживаемость нейронов. Другие протестированные прогестагены имели менее специфическое влияние на измеренные конечные точки [20].

ЛНГ является слабым агонистом андрогенного рецептора (AR). Однако в сочетании с эстрогенами оказывает незначительное андрогенное действие и фактически может использоваться в ситуации андрогензависимых состояний [21]. Эмоциональная лабильность, снижение когнитивной функции, повышенная утомляемость вследствие мышечного гипотонуса нередко становятся причиной снижения либидо и минеральной плотности костной ткани [22]. За счет проандрогенной активности ЛНГ относят к прогестагенам выбора для пациенток с выраженным астено-депрессивным синдромом, сексуальной дисфункцией и остеопорозом в период климактерия [6, 23].

При назначении МГТ всегда встает вопрос профиля безопасности препарата. Все гестагены дифференцированно влияют на систему гемостаза [24]. В двух совмещенных исследованиях «случай – контроль» (5 062 и 5 500 случаев венозной тромбоэмболии, ВТЭ) проводилась оценка связи различных прогестагенов в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с риском ВТЭ. Соответствующие риски, связанные с текущим приемом дезогестрела (OR-4,28, ДИ 95%, 3,66–5,01), гестодена (OR-3,64, ДИ 95%, 3,00–4,43), дроспиренона (OR-4,12, ДИ 95%, 3,43–4,96) и ципротерона (OR-4,27, ДИ 95%, 3,57–5,11), были значительно выше, чем при использовании КОК с прогестагенами второго поколения: ЛНГ (OR-2,38, ДИ 95%, 2,18–2,59) и норэтистероном (OR-2,56, ДИ 95%, 2,15–3,06). Число дополнительных случаев ВТЭ в год на 10 000 пролеченных женщин было наименьшим при приеме ЛНГ (OR-6, 95% ДИ, 5–7) [25].

ЛНГ корректирует эстроген-индуцированные клинически значимые изменения соотношений факторов

свертывания крови и снижает резистентность к активированному протеину С, не препятствуя защитным эффектам эстрогенов на сосудистую стенку [6, 7]. По результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований МГТ с ЛНГ у женщин в постменопаузе статистически значимо сопровождалась улучшением липидного профиля и не оказывала значительного влияния на параметры коагулограммы и активность фибринолиза [23, 26].

Промышленное предприятие ООО «Фармасинтез-Тюмень» разработало воспроизведенный гормональный препарат ДляЖенс® климо (Dylens climo) (ЛНГ 0,15 мг + эстрадиол 2 мг). Оригинальный препарат Климонорм («Йенафарм ГмбХ и Ко.КГ», Германия) широко применяется на территории Российской Федерации с 1993 г. с целью проведения МГТ у женщин с интактной маткой и профилактики постменопаузального остеопороза у женщин высокого риска. Основные показания для назначения ДляЖенс® климо: заместительная гормональная терапия при симптомах дефицита эстрогенов у женщин с интактной (сохраненной) маткой в постменопаузе (не ранее чем через 6 мес. после последней менструации в случае естественной менопаузы или сразу же после менопаузы в результате хирургического вмешательства, например, после двусторонней овариэктомии или лучевой терапии); профилактика остеопороза в постменопаузе у женщин с высоким риском переломов или непереносимости или наличие противопоказаний к применению других лекарственных средств для профилактики остеопороза¹ [27].

Исследование биоэквивалентности лекарственного препарата ДляЖенс® климо было проведено в Российской Федерации в испытательной лаборатории ООО «СИВИлаб» (Иркутск). Задачи исследований биоэквивалентности включали оценку фармакокинетических параметров, биодоступности, биоэквивалентности, безопасности и переносимости исследуемых и референтных препаратов у здоровых добровольцев женского пола при однократном приеме их натощак. На основании полученных данных можно сделать вывод, что исследуемый препарат характеризуется высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых исследуемого и референтного препаратов имеют совпадающие формы. Препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности [28].

Далее будут представлены клинические случаи наблюдения за пациентками с климактерическим синдромом (в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова МЗ РФ, отделении гинекологической эндокринологии), которым был назначен ДляЖенс® климо.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка С. 35 лет, наблюдается в центре в течение нескольких лет. Обратилась на прием с жалобами на нарушение менструального цикла в течение последних 1,5 лет по типу олигоменореи (менструальный цикл 42–96 дней),

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Климонорм® для медицинского применения. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d9a2a401-ace7-4984-bd18-2618510b961a.

снижение жизненного тонуса и либидо, потерю интереса к жизни, изредка ощущение сухости слизистой влагалища, усиленное выпадение волос.

Из анамнеза: хронический аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз. Витилиго. Множественный артроз суставов. Миопия легкой степени.

Менструации с 14 лет, установились через 1 год, менструальный цикл 30–36 дней, по 7 дней, безболезненные. Беременностей 3 (роды – 1, неразвивающиеся беременности – 2). Наследственность: неотягощена, у матери менопауза в 52 года.

При обследовании в женской консультации по месту жительства:

- цитологический мазок с влагалищной части и цервикального канала шейки матки – без атипии;
- УЗИ молочных желез на 5–10-й день менструального цикла: Bi-rads 2 и 2;
- гормоны крови: ФСГ 29,5 мЕД/л (повышен); ЛГ 16,8 мЕД/л (повышен); Е2 73 пм/л (нижняя граница нормы); тестостерон 0,6 нмоль/л (нижняя граница нормы); ингибин Б 10,6 пг/мл (снижен); АМГ 0,3 нг/мл (снижен); ТТГ 2,2 мЕд/л; АТ-ТРО 56 МЕ/мл (повышен); ПРЛ 168 мЕД/л;
- гормоны крови через 4 нед.: ФСГ 31,2 мЕД/л (повышен); ЛГ 15,8 мЕД/л (повышен); Е2 80 пм/л (нижняя граница нормы); АМГ 0,22 нг/мл (снижен);
- УЗИ органов малого таза на 6-й день менструального цикла: М-ЭХО 4 мм, правый яичник V-1,81 см³, 2 антральных фолликула в срезе до 3 мм. Левый яичник V-2,4 см³, 3 антральных фолликула в срезе до 5 мм. При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) – повышение индекса сопротивления сосудистого русла в яичниковой артерии и ее стромальных ветвях.

Осмотр per vaginam: яичники не пальпируются, признаков урогенитальной атрофии на момент осмотра не обнаружено.

На приеме в Центре пациентка получила направление на дополнительное обследование для решения вопроса о выборе терапии.

- Кариотипирование: кариотип нормальный.
- Исследование полиморфизма CGG-повтора в гене FMR1: патологическая экспансия в гене FMR1 не обнаружена. Количество CGG-повторов в гене FMR1 27/0.
- Клинический анализ крови (показатели в пределах референсных значений).
- Биохимический анализ крови: Са 2,6 ммоль/л, фосфор 1,0 ммоль/л.
- Консультация ревматолога. Ревмапробы (антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, С-реактивный белок, циркулирующие иммунные комплексы) – отрицательные. Антинуклеарный фактор > 1:160 (выше нормы). Антитела к овариальным антигенам 11 Ед/мл (повышены). Рекомендовано наблюдение в динамике.
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия: Z-score L2 0,848 (-2,2), L1-L4 0,677 (-1,7) – МПК ниже ожидаемого значения для данного возраста; Neck left, right – МПК в пределах ожидаемого диапазона для данного возраста.
- 25(ОН) витамин Д 27 нг/мл (недостаточность).

Диагноз: «Первичная недостаточность яичников (аутоиммунного генеза). Астено-депрессивный синдром. Сексуальная дисфункция. Остеопения поясничного отдела позвоночника. Недостаточность витамина Д. Аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз. Полиартроз. Витилиго. Фиброзно-кистозная мастопатия (Bi-rads 2 и 2)».

С целью коррекции менструального цикла и профилактики последствий дефицита эстрогенов рекомендована терапия гормональным препаратом ДляЖенс® климо («Фармасинтез-Тюмень»; ЛНГ 0,15 мг + эстрадиол 2 мг) в течение 3 мес. с контролем показателей гемостазиограммы через 1 мес. и ультразвуковым контролем органов малого таза через 3 мес.; колекальциферол 4000 МЕ/сут на 1 мес. (с контролем 25(ОН) витамин Д). Гемостазиограмма (расширенная с Д-димерами) через 1 мес. гормональной терапии – изокоагуляция. На приеме через 3 мес. терапии (ЛНГ 0,15 мг + эстрадиол 2 мг) пациентка отмечала восстановление менструального цикла, нормализацию психоэмоционального состояния, появление сексуального влечения. Суммарно-положительная динамика кровотока в яичниковой артерии и ее стромальных ветвях по результатам ЦДК. Данные гормонального профиля на фоте терапии ДляЖенс® климо подтвердили адекватное восполнение недостатка Е2 (278 пм/л, увеличение в 3,4 раза) и тестостерона (0,85 нмоль/л, увеличение на 42%) при снижении гонадотропинов более чем в 2 раза.

Рекомендовано продолжить МГТ до года под наблюдением акушера-гинеколога с контролем состояния молочных желез, органов малого таза, минеральной плотности костной ткани.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка О. 49 лет обратилась на прием в центр с жалобами на задержки менструации до 4 мес. в течение 2 последних лет, приступы приливов жара, тревожное состояние и нарушение сна в течение 6 мес.

Из анамнеза: в течение последнего года периодически беспокоят межменструальные мажущие выделения из половых путей. Семь месяцев назад проведено раздельное диагностическое выскабливание полости матки. По результатам гистологического исследования соскоба: простая железистая гиперплазия эндометрия. Проведена терапия дидрогестероном в течение 2 мес. с 15-го по 25-й день менструального цикла.

Хронические заболевания: миопия умеренной степени. Хронический гастродуоденит.

Наследственность не отягощена. Рост 170 см. Вес 72 кг. ИМТ 24,9 (норма). Менструации с 12 лет, установились сразу, менструальный цикл 28 дней, по 7 дней, умеренно болезненные с момента менархе. Беременности – 2, своевременные роды в срок.

Обследование:

- Цитологический мазок с влагалищной части и цервикального канала шейки матки – NILM.
- Маммография: Bi-rads 1 и 2.
- Гормоны крови: ФСГ 34,8 мЕД/л (повышен); ЛГ 22,7 мЕД/л (повышен); Е2 51 пм/л (нижняя граница

нормы); тестостерон 0,2 нмоль/л (снижен); ТТГ 2,1 мЕд/л; АТ-ТРО 8 МЕ/мл.

■ УЗИ органов малого таза на 6-й день менструального цикла: М-ЭХО 5 мм, правый яичник V-2,56 см³, 2 антральных фолликула в срезе до 3 мм. Левый яичник V-2,4 см³, 2 антральных фолликула в срезе до 6 мм. По передней стенке 2 интерстициальных миоматозных узла 10 и 17 мм. Миометрий неоднородный.

■ Шкала Грина (оценка тяжести климактерического синдрома): 17 баллов (умеренная степень).

■ Липидный профиль: триглицериды 1,8 ммоль/л (повышены). Другие показатели в пределах референсных значений.

■ 25(ОН) витамин Д 21 нг/мл (недостаточность).

■ Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия: T-score L1-L4, Neck left, right – МПК в пределах ожидаемого диапазона для данного возраста.

Диагноз: «Перименопаузальный переход. Климактерический синдром умеренной степени тяжести. Аномальное маточное кровотечение. Тревожное расстройство. Множественная миома матки небольших размеров. Аденомиоз. Миопия умеренной степени. Хронический гастродуоденит. Недостаточность витамина Д. Дислипидемия».

Учитывая наличие симптомов климактерического синдрома и эпизодов АМК, рекомендована терапия гормональным препаратом ДляЖенс® климо («Фармасинтез-Тюмень»; ЛНГ 0,15 мг + эстрадиол 2 мг) с выраженной прогестагенной активностью. С целью коррекции недостаточности 25(ОН) витамина Д рекомендован колекальциферол 4000 МЕ/сут на 1 мес. (с контролем).

Через 1 мес. МГТ-оценка тяжести климактерического синдрома по шкале Грина – 10 баллов (легкая степень тяжести).

Гемостазиограмма (расширенная с Д-димерами) через 1 мес. гормональной терапии – изокоагуляция.

Через 3 мес. МГТ УЗИ органов малого таза на 6-й день менструального цикла: М-ЭХО 6 мм, правый яичник V-3,0 см³, 3 антральных фолликула в срезе до 3 мм. Левый яичник V-2,8 см³, 3 антральных фолликула в срезе до 5 мм. По передней стенке 2 интерстициальных миоматозных узла 12 и 19 мм. Миометрий неоднородный. Гистологическое исследование пайпель аспирата эндометрия на 11-й день менструального цикла: стадия пролиферации.

На приеме через 3 мес. терапии (ЛНГ 0,15 мг + эстрадиол 2 мг) пациентка отметила восстановление менструального цикла, нормализацию психоэмоционального состояния при крайне редком возникновении приливов жара и полном отсутствии мажущих выделений из половых путей. Оценка тяжести климактерического синдрома по шкале Грина – 2 балла. Пациентка полностью

удовлетворена лечебным эффектом МГТ. Рекомендовано продолжить МГТ до года под наблюдением акушера-гинеколога с контролем состояния молочных желез, органов малого таза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время за счет увеличения продолжительности жизни населения Российской Федерации увеличилась когорта женщин периода постменопаузы. Нейроэндокринные изменения и их последствия, ассоциированные с репродуктивным старением, хорошо изучены. МГТ позволяет осуществить комфортный переход из репродуктивного периода в постменопаузу. Кластер гормональных препаратов, предназначенных для МГТ, объединен основными задачами коррекции климактерических расстройств и профилактики последствий дефицита эстрогенов. Однако у каждого из них можно выделить специфический вектор влияния на организм женщины, который в основном обеспечивается за счет прогестагенного компонента. Для каждой схемы и комбинации гормонов можно сформировать клинический портрет потенциальных пользователей. Так, комбинация ЛНГ 0,15 мг и эстрадиола 2 мг (ДляЖенс® климо) эффективно справляется с симптомами климактерического синдрома даже тяжелой степени в любом возрасте. Доза компонентов препарата оптимальна для замещения и формирования двухфазного цикла, что подтверждается нормализацией психоэмоционального состояния, сексуальной функции, эффективной профилактикой возраст-ассоциированной патологии, наступлением регулярной менструальноподобной реакции. Выраженная прогестагенная активность обеспечивает дополнительную защиту эндо- и миометрия у пациенток, имеющих в анамнезе гиперпластические процессы эндометрия, миому матки, внутренний эндометриоз, АМК. Проандрогенная активность ЛНГ дополняет эффект эстрогенов в отношении астено-депрессивных состояний, снижения минеральной плотности костной ткани и сексуальной дисфункции, особенно у молодых женщин с преждевременной недостаточностью функции яичников. Метаболическая нейтральность ЛНГ крайне привлекательна для пациенток с установленными соответствующими рисками. Таким образом, гормональная терапия комбинацией ЛНГ 0,15 мг и эстрадиола 2 мг (ДляЖенс® климо) является реальной мерой сохранения женского здоровья от репродуктивного возраста до постменопаузы.



Поступила / Received 09.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2024
Принята в печать / Accepted 01.03.2024

Список литературы / References

1. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>.
2. Tanbo TG, Fedorcsak PZ. Can time to menopause be predicted? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(11):1961–1968. <https://doi.org/10.1111/aogs.14253>.
3. Юренева СВ, Якушевская ОВ, Комедина ВИ. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом.

Эффективная фармакотерапия. 2021;17(13):36–44. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsiirovannykh_s_vozrastom.html. Yureneva SV, Yakushevskaya OV, Komedina VI. Perimenopause is a Golden Time for the Prevention of Age-Related Diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(13):36–44. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsiirovannykh_s_vozrastom.html.

4. Turner RJ, Kerber JJ. Eu-estrogenemia, WHI, timing and the "geripause". *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(11):1461–1463. <https://doi.org/10.1007/s00192-008-0708-6>.
5. Юренева СВ, Дубровина АВ. Эволюция целей менопаузальной гормональной терапии. От лечения приливов к новым горизонтам кардиометаболической протекции. *Акушерство и гинекология.* 2018;(6):18–24. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.18-24>.
6. Yureneva SV, Dubrovina AV. Evolution of the goals of menopausal hormone therapy. From treatment for hot flushes to the new horizons of cardiometabolic protection. Clinical data. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(6):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.18-24>.
7. Сметник ВП. *Медицина климактерия.* М.: Литера; 2009. 124 с.
8. Wiegatz I, Kuhl H. Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(6):277–285. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.06.006>.
9. Raymond EG, Coeytaux F, Gemzell-Danielsson K, Moore K, Trussell J, Winikoff B. Embracing post-fertilisation methods of family planning: a call to action. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2013;39(4):244–246. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2013-100702>.
10. Friend DR. Development of controlled release systems over the past 50 years in the area of contraception. *J Control Release.* 2016;240:235–241. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.043>.
11. Kubíková D. Menopauzální symptomy a hormonální substituční terapie. *Praktické lékárství.* 2014;10(2). Available at: <https://www.solen.sk/sk/casopisy/prakticke-lekarnictvo/menopauzalni-symptomy-a-hormonalni-substituční-terapie>.
12. Basaraba CN, Westhoff CL, Pike MC, Nandakumar R, Cremers S. Estimating systemic exposure to levonorgestrel from an oral contraceptive. *Contraception.* 2017;95(4):398–404. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.12.007>.
13. Reinecke I, Hofmann B, Mesic E, Drenth HJ, Garmann D. An Integrated Population Pharmacokinetic Analysis to Characterize Levonorgestrel Pharmacokinetics After Different Administration Routes. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(12):1639–1654. <https://doi.org/10.1002/jcph.1288>.
14. Fotherby K. Levonorgestrel. Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(3):203–215. <https://doi.org/10.2165/00003088-199528030-00003>.
15. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003;(Suppl. 1):S7–S16. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.014>.
16. Knörr K, Knörr-Gärtner H, Beller FK, Lauritzen C. *Geburtshilfe und Gynäkologie: Physiologie und Pathologie der Reproduktion.* Springer-Verlag; 1989. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-95583-9>.
17. Jetley S, Rana S, Jairajpuri ZS. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: a study of 219 cases. *J Midlife Health.* 2013;4(4):216–220. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.122242>.
18. Кузнецова ИВ, Тихоновская ИВ. Менопаузальная гормональная терапия у женщин в перименопаузе с аномальными маточными кровотечениями. *Доктор.Ру.* 2016;120(3):25–29. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/endokrinologiya/menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-u-zhenshchiny-v-perimenopauze-s-anomnymi-matochnymi-krovotocheniyami>.
19. Kuznetsova IV, Tikhonovskaya IV. Menopausal Hormone Therapy for Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopause. *Doktor.Ru.* 2016;120(3):25–29. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/endokrinologiya/menopauzalnaya-gormonalnaya-terapiya-u-zhenshchiny-v-perimenopauze-s-anomnymi-matochnymi-krovotечеche/?lang=ru>.
20. Jayaraman A, Carroll JC, Morgan TE, Lin S, Zhao L, Arimoto JM et al. 17β-estradiol and progesterone regulate expression of β-amyloid clearance factors in primary neuron cultures and female rat brain. *Endocrinology.* 2012;153(11):5467–5479. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1464>.
21. Walker DM, Gore AC. Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain. *Front Neuroendocrinol.* 2017;44:1–26. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.09.002>.
22. Jayaraman A, Pike CJ. Differential effects of synthetic progestagens on neuron survival and estrogen neuroprotection in cultured neurons. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;384(1-2):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.01.003>.
23. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med.* 1995;98(1A):104S–110S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80067-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80067-9).
24. Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women – the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):980–992. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00284-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00284-3).
25. Lello S, Cavani A. Ethynilestradiol 20 mcg plus Levonorgestrel 100 mcg: Clinical Pharmacology. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:102184. <https://doi.org/10.1155/2014/102184>.
26. Skouby SO. Menopause weight gain: the influence of TSEC intervention. *Menopause.* 2016;23(4):357–358. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000623>.
27. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2015;350:h2135. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2135>.
28. Terauchi M, Honjo H, Mizunuma H, Aso T. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(6):1647–1656. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2222-9>.
29. Сметник ВП, Сухих ГТ, Андреева ЕН, Балан ВЕ, Гависова АА, Григорян ОР и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: клинические рекомендации. М.; 2015.
30. Аполихина ИА, Тарнаева ЛА, Кондратьева НЕ. Результаты исследований биоэквивалентности препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела + эстрадиол у здоровых добровольцев после однократного приема натошак. *Акушерство и гинекология.* 2023;(1):110–121. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.304>.
31. Аполихина ИА, Тарнаева ЛА, Кондратьева НЕ. Results of bioequivalence studies on dienogest, progesterone, and levonorgestrel + estradiol in healthy volunteers after single dose intake during fasting. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2023;(1):110–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.304>.

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

Особенности ведения пациенток с патологией эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах

И.А. Иванов✉, <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

М.Р. Думановская, <https://orcid.org/0000-0001-7286-6047>, m_dumanovskaya@oparina4.ru

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

Резюме

Увеличение числа ановуляторных циклов в фазу менопаузального перехода, приводящих к относительной гиперэстрогении, и стойкая гипоестрогения в постменопаузе оказывают существенное влияние на пролиферативную активность и морфологию эндометрия, что находит отражение в изменении структуры внутриматочной патологии. Частота выявления атипичической гиперплазии и рака эндометрия у женщин пери- и постменопаузального периодов достигает своих максимальных значений, в связи с чем одним из важнейших принципов ведения пациенток данных возрастных групп является своевременное выявление злокачественных и предраковых заболеваний эндометрия. Учитывая существенные изменения гормонального фона, диагностические и терапевтические алгоритмы в данный период имеют множество особенностей, учитывающие вмешивающиеся факторы, которые могут исказить результаты и привести как к гипо-, так и к гипердиагностике. В обзоре проанализированы основные причины аномальных маточных кровотечений у женщин в постменопаузальном периоде, особенности их клинической манифестации с учетом вероятных ятрогенных причин, внематочных и экстрагенитальных источников кровянистых выделений. Описаны принципы проведения и интерпретации ультразвукового исследования, требующего учета фазы менструального цикла, длительности менопаузы, приема гормональной терапии и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. Представлены показания и ключевые принципы проведения биопсии эндометрия, в т. ч. при несоответствии клинической картины и результатов ультразвукового исследования, а также с учетом менопаузального статуса и ятрогенных вмешивающихся факторов. В обзоре разбираются принципы медикаментозной коррекции, возможности выжидательной тактики и хирургического лечения аномальных маточных кровотечений как при наличии органической патологии эндометрия, так при ее отсутствии с учетом онконастороженности в пери- и постменопаузальном периодах.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, патология эндометрия, рак эндометрия, гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, постменопауза, перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, тамоксифен

Для цитирования: Иванов ИА, Думановская МР. Особенности ведения пациенток с патологией эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах. *Медицинский совет*. 2024;18(4):148–154. <https://doi.org/10.21518/ms2024-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Traits of intrauterine pathology management in the peri- and postmenopausal period

Ilya A. Ivanov✉, <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

Madina R. Dumanovskaya, <https://orcid.org/0000-0001-7286-6047>, m_dumanovskaya@oparina4.ru

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

Abstract

Increasing number of anovulatory cycles in the perimenopause, leading to relative hyperestrogenism, and persistent hypoestrogenism in postmenopause, increase the proliferative activity and change the endometrium morphology. That is associated with higher rates of intrauterine pathology. The prevalence of atypical hyperplasia and endometrial cancer in women of the peri- and postmenopausal periods reaches its maximum values. Therefore, one of the most important concepts of patient's management is to exclude malignant and precancerous endometrial pathology. Significant hormonal changes leads to important confounders in diagnostic and therapeutic algorithms. It could lead to both hypo- and hyperdiagnosis. The review analyzes the main causes of abnormal uterine bleeding, the features of their clinical manifestation, taking into account probable iatrogenic causes, extraterus and extragenital sources of spotting. This article reviews the principles of ultrasound examination, considering menstrual cycle phase, duration of menopause, hormone treatment, as well as indications for endometrial biopsy, in case of inconsistency of clinical presentation, ultrasound results, menopausal status and iatrogenic factors. We describe the relevant principles of medical correction, wait-and-see tactics and surgical treatment of abnormal uterine bleeding, both in the presence of organic pathology of the endometrium, and in its absence.

Keywords: abnormal uterine bleeding, endometrial pathology, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, postmenopause, perimenopause, menopausal hormone therapy, tamoxifen

For citation: Ivanov IA, Dumanovskaya MR. Traits of intrauterine pathology management in the peri- and postmenopausal period. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):148–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-128>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внутриматочная патология занимает ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости. Являясь одной из основных причин аномальных маточных кровотечений (АМК), она служит показанием для проведения большинства внутриматочных вмешательств [1–3]. Известно, что как минимум один эпизод АМК отмечают до 30% женщин репродуктивного возраста, до 70% – в перименопаузальный период и до 35% – в постменопаузе [4–6].

Эндометрий – это сложная система, проходящая циклические, морфологические и функциональные изменения, важнейшими регуляторами которой служат эстрогены и прогестерон [7, с. 115–121; 8]. Как известно, с возрастом наблюдается постепенное снижение функциональной активности яичников и следующее за ним изменение секреции половых гормонов. В фазу менопаузального перехода увеличение числа ановуляторных циклов приводит к недостатку прогестерона и относительной гиперэстрогении, что может индуцировать пролиферативную активность и отражаться на морфологической структуре эндометрия [7, 8]. В постменопаузе дефицит половых стероидов вызывает постепенные атрофические изменения функционального слоя эндометрия, между тем базальный слой сохраняет рецепторный аппарат и остается таргетным как для эндогенных, так и экзогенных половых гормонов и модуляторов стероидных рецепторов [7–9].

В связи с указанными особенностями для женщин перименопаузального периода более характерны заболевания, в основе которых лежит эстрогензависимая гиперпролиферация слизистой оболочки матки. В частности, хорошо известно, что в этот период частота выявления гиперплазии (ГЭ) и рака эндометрия (РЭ) достигает своих максимальных значений [10–13]. Так, например, если частота ГЭ в возрасте до 30 лет составляет 6,19 на 100 000 человеко-лет, то к 40 годам этот показатель возрастает в 10 раз, а к 55 – в 62 раза и достигает 386,3 случая на 100 000 человеко-лет [10]. Аналогичным образом до 80% случаев РЭ наблюдается у женщин постменопаузального возраста, 15% – в перименопаузе и относительно редко – 5% у женщин моложе 40 лет [14, 15].

За последние 20 лет выявляемость РЭ выросла на 87,8%, в среднем увеличиваясь на 2,5% в год, и составила к 2020 г. 30,6 на 100 тыс. женского населения [15, 16]. Необходимо помнить, что предраковая и онкопатология может быть выявлена при подозрении на доброкачественные заболевания эндометрия. Так, например, риск прогрессирования ГЭ в РЭ достигает 5%, а при атипической ГЭ (АГЭ) риск возрастает до 27,5% [17]. Аналогично полипы эндометрия (ПЭ), которые являются наиболее распространенной внутриматочной патологией, могут иметь признаки атипии и злокачественности в 5,4% [18–20]. Учитывая высокую распространенность, одним из важнейших принципов работы с пациентками пери- и постменопаузального периода является своевременное выявление злокачественных и предраковых заболеваний эндометрия [8, 21].

Наиболее частым клиническим проявлением РЭ является АМК, которое наблюдается у 90% пациенток с этим диагнозом [8, 16, 21, 22]. Вследствие этого выявление АМК

в пери- и постменопаузальном периодах требует проведения тщательного диагностического поиска. Однако стоит учитывать, что АМК возникают достаточно часто, и в большинстве случаев причины доброкачественные. В пременопаузе для систематизации этиологических факторов АМК используется классификация PALM-COEIN, выделяющая две основные группы АМК. Первая – PALM включает кровотечения, связанные со структурными изменениями: полип, аденомиоз, лейомиома и малигнизация/гиперплазия. Вторая группа COEIN – кровотечения без подлежащей структурной патологии: коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальные изменения, ятрогенные факторы, а также неклассифицированные нарушения [1]. Специфических классификационных систем для АМК в постменопаузальном периоде не разработано, однако существенная часть этиологических факторов PALM-COEIN может быть экстраполирована и на эту категорию пациенток. Наибольшее значение имеют ПЭ, ГЭ и РЭ, а также атрофия эндометрия. Более редкие причины АМК – эндометриоз и миома матки, однако необходимо учитывать возможность их индуцированного роста, например, на фоне менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [8]. Кроме того, нужно принимать во внимание, что кровянистые выделения из половых путей могут быть обусловлены не только внутриматочной патологией, но и изменениями шейки матки, в т. ч. раком шейки матки, цервицитами, атрофией слизистой влагалища и вагинитами, патологией вульвы, а в пременопаузе – и беременностью. Целесообразно также исключить экстрагенитальные источники кровянистых выделений, связанных с патологией уретры, мочевого пузыря, кишечника [8, 23].

СБОР АНАМНЕЗА И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Диагностический поиск традиционно начинается со сбора анамнеза, в котором уточняется менопаузальный статус (регулярность менструаций или время наступления менопаузы), число эпизодов кровотечений и их характер (обильные менструации, межменструальные кровотечения), провоцирующие факторы (например, половой акт), прием медикаментов (МГТ, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), тамоксифен, антикоагулянты), наличие признаков нарушений мочеиспускания или работы желудочно-кишечного тракта (для исключения экстрагенитальных источников кровотечения) [8, 23]. Одним из ключевых вопросов при сборе анамнеза является выявление факторов риска развития РЭ, которые ассоциированы с относительной гиперэстрогенией, высокой чувствительностью эндометрия к эстрогенам, недостаточным влиянием прогестерона или же с генетической предрасположенностью. К таким факторам относятся ожирение, отсутствие родов в анамнезе, раннее менархе (ранее 10 лет), поздняя менопауза (старше 55 лет), синдром поликистозных яичников, прием тамоксифена, отягощенная наследственность: синдром Линча, РЭ у родственников 1-й степени родства, носители мутации BRCA 1/2 и др. [8, 23, 24]. Осмотр на кресле позволяет предположить наличие патологии миометрия, а также дифференцировать нематочные причины кровянистых выделений. При осмотре в зеркалах оценивают

наличие признаков атрофии, воспаления, объемных образований, полипов цервикального канала, поверхностно расположенных сосудов и другой патологии шейки матки и влагалища. При необходимости проводится взятие мазков для цитологического, ПЦР-исследования, назначается кольпоскопия, биопсия. Во время бимануального исследования необходимо оценить размеры и подвижность тела матки и наличие объемных образований в малом тазу [8, 23].

УЗИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Как известно, УЗИ органов малого таза является первой линией диагностики внутриматочной патологии [25–27]. В качестве скринингового метода оценки рассматривается УЗИ, проведенное в раннюю фолликулярную фазу цикла (на 5–7-й день), в период наименьшей толщины и гиперэхогенности эндометрия. В случае возникновения тяжелых АМК УЗИ проводится независимо от фазы цикла [2, 28]. При проведении эхографии ПЭ определяются как гиперэхогенные образования с четкими ровными контурами, в то время как ГЭ и РЭ определяются как участки эндометрия с гиперэхогенными включениями [25]. Использование доплерометрии позволяет выявить характерную для ПЭ сосудистую ножку, а для ГЭ и РЭ – мультифокальные сосудистые образования. [25–27]. Основным критерием ГЭ и РЭ служит увеличение толщины эндометрия (М-ЭХО). Согласно большинству международных исследований, при М-ЭХО менее 7–8 мм в репродуктивном возрасте, а также менее 3–4 мм в постменопаузе вероятность выявления ГЭ и РЭ составляет менее 1% [29, 30]. Соответственно, выявление М-ЭХО больше указанных значений требует проведения тщательного диагностического поиска в отношении предраковой и онкопатологии [26, 28, 31, 32].

БИОПСИЯ

Морфологическая оценка эндометрия является методом окончательной верификации диагноза. Существует несколько способов получения материала: аспирационная биопсия, диагностическое выскабливание и биопсия под гистероскопическим контролем. Однако распространенные до настоящего времени методы «слепой» биопсии обладают рядом существенных ограничений. По данным исследования Angioni et al., чувствительность аспирационной биопсии в отношении полипов и гиперплазии эндометрия составляет лишь 11 и 25% соответственно [33]. Столь низкие значения обусловлены тем, что данный метод позволяет оценить в среднем не более 4–5% полости матки. Если патология, в т. ч. РЭ и АГЭ, является фокальной, то патологический участок может не попасть в аспират и диагноз не будет вовремя верифицирован [33]. Кроме того, в постменопаузе при тонком эндометрии существует вероятность получения недостаточного количества материала, что потребует проведения повторного инвазивного исследования [33, 34]. В исследовании Stock et al. сообщается, что диагностическое выскабливание без визуального контроля позволяет оценить около 50% полости матки [35]. Кроме того, данный метод, относящийся не только к диагностическому, но и терапевтическому,

не позволяет гарантировать полноценное удаление сосудистой ножки ПЭ, что может привести к рецидивам [34–37]. Таким образом, отсутствие патологии по результатам аспирационной биопсии или диагностического выскабливания без гистероскопического контроля не позволяет с полной уверенностью судить о состоянии эндометрия [8, 21].

Согласно российским и международным рекомендациям по АМК, биопсия эндометрия должна проводиться под визуальным контролем, с целью чего возможно применение гистероскопии (ГС), офисной ГС или гистерорезектоскопии¹ [2, 8, 21]. Диагностическая точность ГС многократно превышает таковую «слепых» методик и составляет 90–92% в верификации ПЭ и 90–99% – ГЭ и РЭ [26, 33, 38]. Примечательно, что, согласно клиническим рекомендациям NICE 2020, в качестве первой линии диагностики АМК предпочтение необходимо отдать ГС, а не УЗИ, что обусловлено более высокой диагностической точностью и возможностью проведения одномоментной биопсии².

Тем не менее показания к биопсии эндометрия имеют множество нюансов и не ограничиваются лишь измерением М-ЭХО, а должны учитывать также клиническую манифестацию, прием медикаментов и наличие факторов риска. В пременопаузе, согласно большинству международных и российских клинических рекомендаций, биопсию эндометрия рекомендуется проводить всем пациенткам с АМК старше 40 лет, а также у более молодых женщин с факторами риска РЭ или при неэффективности медикаментозной терапии [2, 21, 39]. Это обусловлено постепенным увеличением частоты выявления гиперпластических процессов эндометрия, в т. ч. с атипией, у женщин данной возрастной группы, а также тем, что АМК свидетельствует о высокой вероятности выявления патологии эндометрия [2, 8, 16, 21, 39].

В постменопаузе показания к биопсии эндометрия при АМК у различных сообществ акушеров-гинекологов разнятся. Согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) по АМК 2021 г., биопсия эндометрия показана всем пациенткам с АМК в постменопаузе [2]. По версии канадского Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) и американского American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) сообществ акушеров-гинекологов, при наличии АМК в постменопаузе биопсия эндометрия рекомендуется лишь в случае указаний на патологию эндометрия по данным УЗИ или М-ЭХО более 4–5 мм [8, 21]. ACOG также добавляют, что показанием к биопсии может служить невозможность четкой идентификации М-ЭХО, наличие персистирующих или рецидивирующих АМК независимо от толщины эндометрия [8]. Менее строгие показания к биопсии обусловлены высокой частотой выявления атрофии эндометрия по данным гистологического заключения или ятрогенных причин АМК. Однако персистирующие АМК могут свидетельствовать о наличии АГЭ и РЭ, которые в редких случаях могут выявляться и при М-ЭХО менее 3 мм [8, 21].

Кроме того, у 3–17% пациенток может наблюдаться бессимптомное утолщение эндометрия без подлежащей

¹ NICE Guideline. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. 2020; Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.

² Там же.

патологии, что трактуется как увеличение М-ЭХО более 5 мм у женщин в постменопаузе без АМК [21, 40, 41]. Вследствие этого, согласно SOGC и ACOG, биопсия эндометрия не рекомендуется пациенткам без симптомов в постменопаузе, даже при М-ЭХО более 4–5 мм [8, 21]. Однако решение о биопсии у пациенток без АМК с увеличением М-ЭХО должно приниматься индивидуально с учетом наличия других патологических УЗ-признаков (усиленная васкуляризация, неоднородный эндометрий, скопление жидкости) и наличия факторов риска РЭ [2, 8, 21]. Диагностическая ГС в постменопаузе рекомендована также в случае невозможности полноценно идентифицировать толщину эндометрия по УЗИ и персистирующих АМК [8, 21, 31].

ВМЕШИВАЮЩИЕСЯ ФАКТОРЫ

Кроме вышеуказанного, нужно принимать во внимание, что в пери- и постменопаузе на толщину эндометрия оказывает влияние большое количество факторов. Во-первых, в период менопаузального перехода на фоне олиго- и аменореи менее 12 мес. могут возникать трудности с интерпретацией М-ЭХО ввиду отсутствия четких фаз цикла [28, 42–44]. Так, при регулярном менструальном цикле толщина М-ЭХО может колебаться от 3 мм в фолликулярную фазу и до 15 мм – в секреторную [21]. В течение первого года менопаузы эндометрий толще, чем в последующие, что является отражением остаточного влияния колебаний эстрогенов и не свидетельствует о внутриматочной патологии. Однако, учитывая индивидуальные особенности каждой пациентки в период фазы менопаузального перехода, четких критериев диагностики не разработано [21, 28, 42, 43], вследствие чего при увеличении толщины эндометрия на фоне олигоменореи необходим контроль УЗИ после наступления спонтанной менструации или индуцированной закономерной менструальноподобной реакции [2, 42].

Другим существенным фактором, влияющим на толщину эндометрия, является прием МГТ. Учитывая сохранность рецепторного аппарата, эстрогены, входящие в состав МГТ, индуцируют пролиферацию эндометрия [21]. Так, при использовании циклического режима дозирования МГТ, М-ЭХО может варьировать от 5,4 до 10,8 мм, в то время как при непрерывном режиме МГТ на фоне постоянного воздействия прогестерона эндометрий остается тонким – до 4–5 мм [8, 21, 29]. Прием МГТ является нередкой ятрогенной причиной АМК. Скудные кровянистые выделения являются распространенным побочным эффектом в первые 6 мес. начала приема терапии [8, 45, 46]. При применении циклической МГТ незапланированные кровотечения могут беспокоить от 8 до 40% пациенток, тогда как при непрерывном режиме дозирования существенно реже – около 3–9% [41, 47]. Кроме того, АМК на фоне МГТ могут быть связаны с низкой приверженностью пациентки терапии, т.е. пропуском или нарушением порядка приема терапии [8, 45, 46].

Согласно алгоритмам, представленным в совместной позиции экспертов РОАГ, РАМ (Российская ассоциация по менопаузе), АГЭ (Ассоциация гинекологов-эндокринологов), РАОП (Российская ассоциация по остеопорозу), в случае кровянистых выделений, возникших на фоне МГТ, необходимо

проведение УЗИ органов малого таза [45]. На фоне циклического режима биопсия эндометрия показана при выявлении М-ЭХО более 7 мм, а на непрерывном – более 5 мм. В случае толщины эндометрия менее указанных размеров необходима корректировка МГТ [8, 45]. На фоне циклического режима дозирования АМК может связано с недостаточной супрессией эндометрия прогестагенами, вследствие чего основное направление ведения таких пациенток связано с достижением стойкой атрофии. С этой целью возможно повышение дозировки прогестагена, входящего в состав МГТ, либо замены на препарат с другим действующим веществом. При возникновении АМК на фоне приема эстрогеновой фазы МГТ рекомендовано также снизить дозировку эстрадиола [47, 48]. Однако если М-ЭХО соответствует атрофичному либо АМК проявляется ациклическими кровянистыми выделениями, можно предположить обратную ситуацию, отражающую чрезмерное истончение стенок сосудов эндометрия. В этой ситуации, напротив, повышение уровня эстрогенов позволит усилить регенерацию сосудов, что остановит АМК [41, 45, 47, 49]. При возникновении АМК на фоне непрерывного режима дозирования МГТ рекомендуется снизить дозировку эстрогенов, если при этом не снижается эффект в отношении купирования вазомоторных симптомов. Если же получаемых эстрогенов недостаточно, М-ЭХО составляет более 4–8 мм или пациентке менее 51 года, рекомендуется вернуться к циклическому режиму терапии. Если данных признаков нет, возможно увеличение дозировки или замена прогестагенов в составе МГТ [45].

Еще одним существенным ятрогенным фактором риска АМК и патологии эндометрия является тамоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, используемый в терапии рака молочной железы, частота которого закономерно увеличивается в пери- и постменопаузальном периоде [50]. Действие тамоксифена основано на его способности индуцировать конформационные изменения эстрогеновых рецепторов, что препятствует их взаимодействию с эстрогенами, вследствие чего происходит ингибирование ключевых факторов роста и пролиферации опухоли [50]. Хотя терапевтический эффект тамоксифена на молочные железы связан с антиэстрогенным влиянием, он также оказывает проэстрогенное действие на костную ткань, эпителий влагалища и эндометрий [51]. Как полагают, данный эффект ассоциирован с 5–7-кратным повышением риска развития ПЭ, ГЭ и РЭ на фоне приема тамоксифена [52, 53].

Вследствие осторожности в отношении патологии эндометрия все пациентки, получающие тамоксифен и имеющие АМК, должны быть тщательно обследованы, в рамках чего проводится УЗИ с последующей биопсией эндометрия. Однако рутинный УЗ-скрининг при приеме тамоксифена в настоящее время не рекомендован ввиду высокой частоты выявления ложноположительных результатов [8]. Это обусловлено тем, что даже при отсутствии патологии эндометрия прием тамоксифена увеличивает М-ЭХО, что затрудняет проведение ультразвуковой диагностики. Так, в исследовании Fishman et al. было установлено, что толщина эндометрия увеличивается по мере длительности приема препарата на 0,75 мм/год, и через 5 лет терапии может варьировать от 6 до 21 мм, составляя в среднем 12 мм [25, 54]. В качестве

дополнительных критериев, позволяющих дифференцировать утолщение эндометрия на фоне приема тамоксифена от органической патологии, можно ориентироваться на такие ультразвуковые признаки, как эндометрий в виде «пчелиных сот», возникновение субэндометриальных кист, неравномерность границы «эндометрий/миометрий» [25].

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОТСУТСТВИИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Целью терапии служит регуляция менструального цикла, минимизация кровопотери, предотвращение анемии и улучшение качества жизни пациентки [23]. В пременопаузе при исключении внутриматочной патологии, беременности и вмешивающихся факторов возможна выжидательная тактика либо проведение консервативной терапии, которая включает как негормональные (антифибринолитики, нестероидные противовоспалительные средства), так и гормональные (левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль (ЛНГ-ВМС), прогестагены, КГК, агНПГ) средства в соответствии с клиническими рекомендациями по АМК [2, 21]. При отсутствии достаточного эффекта или невозможности применения данной терапии возможно применение хирургических методов терапии, включая абляцию эндометрия либо гистерэктомию, что является окончательным и радикальным вариантом лечения [2, 39, 55]. В настоящее время нет однозначной позиции об эффективности абляции эндометрия как метода терапии АМК. Согласно результатам Кохрейновского метаанализа, абляция эндометрия позволяет остановить кровотечение у 87–97% женщин, при этом стойкая аменорея достигается у 23–60% женщин [55]. Однако при этом повторное хирургическое лечение может потребоваться 20–38% женщин, перенесшим данное хирургическое вмешательство [23, 55]. Кроме того, необходимо учитывать, что до 76,5% женщин после абляции эндометрия испытывают послеоперационные боли и АМК [56]. Стоит отметить, что при ГЭ абляция эндометрия не рекомендуется [28].

В постменопаузе при отсутствии данных за внутриматочную патологию или подтвержденной по результатам гистологии атрофии эндометрия рекомендуется придерживаться выжидательной тактики. Это обусловлено тем, что скудные кровянистые выделения, ассоциированные с атрофическими изменениями сосудов, с большой вероятностью пройдут самостоятельно [2, 8]. Однако при персистирующих и рецидивирующих АМК в постменопаузе необходимо проведение диагностической ГС с биопсией эндометрия независимо от М-ЭХО и патологических УЗ-признаков, ввиду того что в редких случаях РЭ может выявляться при толщине эндометрия 3 мм [22, 31].

ТЕРАПИЯ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Согласно рекомендациям российских и большинства зарубежных сообществ по акушерству и гинекологии, выявление ГЭ в пременопаузе требует проведения супрессивной гормональной терапии в течение 6 мес. В качестве первой линии терапии используется ЛНГ-ВМС, эффективность

которой достигает 99–100% [57–61]. При наличии противопоказаний к введению ЛНГ-ВМС возможно использование пероральных прогестагенов в непрерывном или пролонгированном циклическом режимах, чья эффективность составляет 69–89% [60, 62, 63]. Вопрос о гистерэктомии решается при незаинтересованности пациентки в реализации репродуктивной функции, при прогрессировании ГЭ в АГЭ, при рецидиве ГЭ после 12-месячного курса лечения и при отказе пациентки от консервативного лечения [28, 43]. В случае выявления ГЭ (не АГЭ?) в постменопаузальном периоде большинством международных сообществ рекомендуется проведение гистерэктомии ввиду высокого риска малигнизации [28, 43]. Однако специалисты канадского сообщества акушерства и гинекологии SOGC допускают возможность консервативной терапии ГЭ ЛНГ-ВМС и прогестагенами [61].

Выявление ПЭ традиционно рассматривается как прямое показание для проведения ГС и полипэктомии у женщин всех возрастных групп [64, 65]. Тем не менее ПЭ обладают гораздо меньшим онкологическим потенциалом, чем ГЭ. Так, доля ПЭ с атипическими и злокачественными нарушениями, по данным систематических обзоров и метаанализов, составляет 0,3–1,7% в пременопаузе и 2,3–5,4% – в постменопаузе [18, 19, 66, 67]. Помимо упомянутых факторов риска РЭ, как полагают, вероятность малигнизации ПЭ повышается при его размерах более 1,5–2,0 см [68–70]. Вследствие вышеуказанного в последние годы наметилась тенденция к снижению частоты внутриматочных вмешательств по поводу ПЭ. Согласно международным клиническим рекомендациям, полипэктомия как в пре-, так и в постменопаузе показана женщинам при наличии АМК и факторов риска РЭ. В случае бессимптомного течения допустима выжидательная тактика [8, 21, 71, 72]. Однако длительность выжидательной тактики и последующий скрининг до настоящего времени не определены. Выявление в пре- и постменопаузе АГЭ, ПЭ с атипией или РЭ по результатам гистологического заключения требует направления пациентки к онкологу для проведения гистерэктомии [16, 28, 43, 71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения гормонального профиля в период менопаузального перехода способствуют повышению пролиферативного потенциала эндометрия, а следовательно, и риску малигнизации. Вследствие этого важной задачей, встающей перед клиницистом, является своевременное выявление предраковой и злокачественной патологии эндометрия, которая наиболее часто проявляется АМК. С другой стороны, необходимо помнить, что большинство АМК имеют доброкачественные причины, а диагностика внутриматочной патологии имеет ряд существенных нюансов и ограничивающих факторов, которые способны снизить точность проведенных исследований или повлиять на интерпретацию полученных результатов. Понимание данных особенностей позволило сократить показания к хирургическому лечению и избежать необоснованных инвазивных вмешательств.



Поступила / Received 05.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2024
Принята в печать / Accepted 04.03.2024

Список литературы / References

- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>.
- Адамян ЛВ, Анеева ЕН, Артымук НВ, Абсатарова ЮС, Беженарь ВФ, Белокриницкая ТЕ и др. *Аномальные маточные кровотечения: клинические рекомендации*. 2021. 50 с. Режим доступа: [https://www.medkiv.ru/docs/id/1F1907-2021/\\$File/%D0%90%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F.pdf](https://www.medkiv.ru/docs/id/1F1907-2021/$File/%D0%90%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F.pdf).
- Matthews ML. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):103–115. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2014.09.006>.
- Astrup K, Olivarius Nde F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(2):203–207. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00400.x>.
- Carpas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(5):445–450. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.007>.
- Pandey A, Karki C, Shrivastava VR, Shrestha D, Gautam P. Study of Menopausal Symptoms using Menopause Rating Scale at a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020;58(230):725–728. <https://doi.org/10.3172/jnma.5200>.
- Strauss JF, Barbieri RL. *Yen & Jaffe's reproductive endocrinology: Physiology, pathophysiology, and clinical management*. 7th ed. Elsevier Health Sciences; 2013.
- Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women. *Climacteric*. 2020;23(4):343–349. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1739642>.
- Кондриков НИ, Баринаова ИВ. *Патология матки*. 2-е изд. М.: Практическая медицина; 2019. 352 с. Режим доступа: https://medprint.ru/978-5-98811-495-6?manufacturer_id=3342.
- Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):678.e1–678.e6786. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.032>.
- Gon DS, Kundu DT, Mallick DD, Ghosh DG. A Study on Histopathological Patterns of Endometrium in Different Types of Abnormal Uterine Bleeding Among Peri And Postmenopausal Women. *IOSR J Dent Med Sci*. 2016;15(09):106–111. <https://doi.org/10.9790/0853-150905106111>.
- Abid M, Hashmi AA, Malik B, Haroon S, Faridi N, Edhi MM, Khan M. Clinical pattern and spectrum of endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding in Pakistan: need to adopt a more conservative approach to treatment. *BMC Womens Health*. 2014;14:132. <https://doi.org/10.1186/s12905-014-0132-7>.
- Чернуха ГЕ, Асатурова АВ, Иванов ИА, Думановская МР. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):129–134. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.129-134>.
- Chernukha GE, Asaturava AV, Ivanov IA, Dumanovskaya MR. Endometrial lesion's pattern in different age groups. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(8):129–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.129-134>.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16–41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. *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://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2020_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
- Кравец ОА, Кузнецов ВВ, Морхов КЮ, Нечушкина ВМ, Новикова ЕГ, Новикова ОВ и др. *Рак тела матки: клинические рекомендации*. 2018. 33 с. Режим доступа: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak-tela-matki_pr2018.pdf.
- Lacey JVR, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):788–792. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1315>.
- Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1197–1205. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f74864>.
- Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):235.e1–235.e2356. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.876>.
- Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):462.e1–462.e4624. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.055>.
- Wolfman W. No. 249-Asymptomatic Endometrial Thickening. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):e367–e377. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.03.005>.
- Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):1006–1026. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000462977.61229.de>.
- Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric*. 2017;20(5):414–420. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1358921>.
- Njoku K, Abiola J, Russell J, Crosbie EJ. Endometrial cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:66–78. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.12.005>.
- Jayaprakasan K, Polanski L, Ojha K. *Gynaecological Ultrasound Scanning*. Cambridge University Press; 2020. <https://doi.org/10.1017/9781108149877>.
- Wanderley MD, Alvares MM, Vogt MF, Sazaki LM. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(10):506–511. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593774>.
- Vitner D, Filmer S, Goldstein I, Khatib N, Weiner Z. A comparison between ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(1):143–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.08.024>.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Башмаков НВ, Беженарь ВФ, Белокриницкая ТЕ. *Гиперплазия эндометрия: клинические рекомендации*. 2021. 19 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1089_kr21N85MZ.pdf.
- Думановская МР, Чернуха ГЕ, Табеева ГИ, Асатурова АВ. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий. *Акушерство и гинекология*. 2021;(4):23–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.23-31>.
- Dumanovskaya MR, Chernukha GE, Tabeyeva GI, Asaturava AV. Endometrial hyperplasia: search for optimal solutions and strategies. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(4):23–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.23-31>.
- Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):160–167. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e3e7e8>.
- ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):e124–e129. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002631>.
- van der Meer AC, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clin Obstet*. 2017;7(1):54–57. <https://doi.org/10.1111/cob.12168>.
- Соловьева АВ, Черыс ЛА. Аномальные маточные кровотечения у женщин в репродуктивном возрасте и перименопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2020;(8):29–38. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.29-38>.
- Solovyeva AV, Cherys LA. Abnormal uterine bleeding in women of reproductive age and perimenopause. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(8):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.29-38>.
- Hwang WY, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Aspiration biopsy versus dilatation and curettage for endometrial hyperplasia prior to hysterectomy. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13000-020-01065-0>.
- Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol*. 1975;45(5):537–541. Available at: <https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-new-b/ovidweb.cgi?T=J&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00006250-197505000-00011&NEWS=N&CSC=Y&CHANNEL=P&Med>.
- Yang JH, Chen CD, Chen SU, Yang YS, Chen MJ. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0144857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144857>.
- Bedner R, Rzepka-Górska I. Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(5):400–402. Available at: <https://article.imrpress.com/journal/EJGO/28/5/pii/2007193/400-402.pdf>.
- Gebauer G, Hafner A, Siebzehrübel E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):59–63. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.108332>.
- Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):e391–e415. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.03.007>.
- Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, Sacco A, Genazzani AR. Clinical usefulness of endometrial screening by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;48(4):421–424. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.10.006>.
- Lou YY, Kannappan J, Sathiyathan S. Unscheduled bleeding on HRT – do we always need to investigate for endometrial pathology? *Int J Reprod Contraception Obstet Gynecol*. 2017;6(10):4174–4178. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20174391>.
- Cheung KB, Cheung NYA, Ip PCP, Li HWR, Ng Pun TC, So WKW, Yim SF. *Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia*. The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015. 14 p. Available at: https://www.hkco.org.hk/hkco/Download/Guidelines_on_Clinical_Management_of_Endometrial_Hyperplasia.pdf.

43. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, Faraj R, Rosenthal AN, Smith PP, Gupta JK. *Management of Endometrial Hyperplasia: RCOG Green-top Guideline*. Royal Coll; 2016. 31 p. Available at: https://www.rcog.org.uk/media/knmjib5c/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf.
44. Иванов ИА, Костюков КВ, Чернуха ГЕ. Диагностическая значимость ультразвукового исследования при различных видах патологии эндометрия в репродуктивном периоде. *Медицинский совет*. 2023;17(5):22–28. <https://doi.org/10.21518/ms2023-107>.
- Ivanov IA, Kostyukov KV, Chernukha GE. Echsonography's accuracy of intra-uterine pathology's diagnostics in reproductive-age women. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(5):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-107>.
45. Ашрафян ЛА, Балан ВЕ, Баранов ИИ, Белая ЖЕ, Бобров СА, Воронцова АВ и др. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. *Акушерство и гинекология*. 2021;3(3):210–221. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.210-221>.
- Ashrafyan LA, Balan VE, Baranov II, Belaya ZhE, Bobrov SA, Vorontsova AV et al. Algorithms for menopausal hormone therapy during the period of perianal postmenopause. Joint position statement of RSOG, RAM, AGE, RAOP experts. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;3(3):210–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.210-221>.
46. Адамьян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымуков НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. 2021. 85 с. Режим доступа: [https://www.medkiv.ru/docs/id/21F070-2021/\\$File/%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B5%20%D1%81%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%8F%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D1%83%20%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%89%D0%B8%D0%BD%D1%8B.pdf](https://www.medkiv.ru/docs/id/21F070-2021/$File/%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B5%20%D1%81%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%8F%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D1%83%20%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%89%D0%B8%D0%BD%D1%8B.pdf).
47. Dave FG, Adedipe T, Disu S, Laiyemo R. Unscheduled bleeding with hormone replacement therapy. *Obstet Gynaecol*. 2019;21(2):95–101. <https://doi.org/10.1111/tog.12553>.
48. de Medeiros SF, Yamamoto MM, Barbosa JS. Abnormal bleeding during menopause hormone therapy: insights for clinical management. *Clin Med Insights Womens Health*. 2013;6:13–24. <https://doi.org/10.4137/CMWH.S10483>.
49. Donoghue JF, McGavigan CJ, Lederman FL, Cann LM, Fu L, Dimitriadis E et al. Correction: Dilated Thin-Walled Blood and Lymphatic Vessels in Human Endometrium: A Potential Role for VEGF-D in Progesterin-Induced Break-Through Bleeding. *PLoS ONE*. 2021;16(10):e0259337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259337>.
50. Cleator SJ, Ahamed E, Coombes RC, Palmieri C. A 2009 update on the treatment of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(1):6–17. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.s001>.
51. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):135–145. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2008.0020>.
52. Pinkerton JV, Goldstein SR. Endometrial safety: a key hurdle for selective estrogen receptor modulators in development. *Menopause*. 2010;17(3):642–653. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c4f1d6>.
53. Пронин СМ, Мацнева ИА, Новикова ЕГ. Возможности репродукции после лечения начального рака эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2018;10(10):100–104. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.100-104>.
- Pronin SM, Matsneva IA, Novikova YeG. Possibilities of reproduction after treatment for early endometrial cancer. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;10(10):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.100-104>.
54. Fishman M, Boda M, Sheiner E, Rotmensh J, Abramowicz J. Changes in the sonographic appearance of the uterus after discontinuation of tamoxifen therapy. *J Ultrasound Med*. 2006;25(4):469–473. <https://doi.org/10.7863/jum.2006.25.4.469>.
55. Fergusson RJ, Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8):CD000329. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000329.pub3>.
56. AlHilli MM, Hopkins MR, Famuyide AO. Endometrial cancer after endometrial ablation: systematic review of medical literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(3):393–400. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.02.004>.
57. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(1):e8. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>.
58. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intra-uterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):469–478. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.037>.
59. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):547.E1–547.E10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.07.037>.
60. El Behery MM, Saleh HS, Ibrahim MA, Kamal EM, Kassem GA, Mohamed MEIS. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci*. 2015;22(3):329–334. <https://doi.org/10.1177/1933719114542014>.
61. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TJ, Sebastianelli A. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(12):1789–1800. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.03.025>.
62. Marra C, Penati C, Ferrari L, Cantù MG, Bargossi L, Fruscio R. Treatment of simple and complex endometrial non-atypical hyperplasia with natural progesterone: response rate to different doses. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(12):899–901. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.945904>.
63. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD012658. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012658.pub2>.
64. Адамьян ЛВ (ред.). *Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): проект клинических рекомендаций по ведению больных*. М.: Изд-во Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России; 2015. 92 с.
65. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(1):3–10. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.09.003>.
66. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(8):992–1002. <https://doi.org/10.3109/00016349.2010.493196>.
67. Karakaya BK, Ozkan NT, Kansu-Celik H, Coskun B, Saridogan E, Evliyaoğlu O. Malignancy risk of endometrial polyps among geriatric women. *Int J Gerontol*. 2018;12(3):215–217. <https://doi.org/10.1016/j.jig.2018.02.013>.
68. Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Wanderley MDS, Pereira MG. Factors Associated with Malignancy in Hysteroscopically Resected Endometrial Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(5):777–785. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.02.004>.
69. Uglietti A, Buggio L, Farella M, Chiaffarino F, Dridi D, Vercellini P, Parazzini F. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.009>.
70. Чернуха ГЕ, Асатулова АВ, Иванов ИА, Коршунов АА. К вопросу о гормональной чувствительности полипов эндометрия и эффективности применения левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы в качестве метода вторичной профилактики. *Акушерство и гинекология*. 2020;(6):65–71. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.6.65-71>.
- Chernukha GE, Asaturova AV, Ivanov IA, Korshunov AA. Hormonal sensitivity of endometrial polyps and the efficiency of LNG-IUD as a method of their secondary prevention. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(6):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.6.65-71>.
71. Lieng M. *Endometrial polyps: National Guideline approved by The Norwegian Society of Obstetrics and Gynecology*. 2015. 9 p. Available at: https://www.nfogg.org/files/guidelines/NFOG_Guideline_NOR_160419%20Endometrial%20polyp%20NO%20merged.pdf.
72. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.017>.

Информация об авторах:

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

Думановская Мадина Равиленовна, 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; m_dumanovskaya@oparina4.ru

Information about the authors:

Ilya A. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Researcher at 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

Madina R. Dumanovskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; m_dumanovskaya@oparina4.ru

Фототермическая реконструкция тканей и применение фитоэстрогенов в лечении генитоуринарного менопаузального синдрома

И.А. Куликов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2499-4727>, kulikov_i_a@staff.sechenov.ru

И.А. Аполихина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7529-980X>, apolikhina@inbox.ru

Г.А. Геворкян^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9788-2016>, gevorkyan_g_a@staff.sechenov.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. Генитоуринарный менопаузальный синдром – это комплекс симптомов, возникающих в результате изменений вульвовагинальной области, уретры и мочевого пузыря вследствие снижения уровня эстрогенов и других половых стероидов. Вульвовагинальная атрофия является одним из его проявлений, а наиболее распространенными симптомами – сухость влагалища, диспареуния, жжение и зуд.

Цель. Провести анализ 20 клинических случаев применения инновационных лазерных процедур в комбинации с фитоэстрогенами у пациенток с вульвовагинальной атрофией как симптомом генитоуринарного менопаузального синдрома в сравнении со стандартным системным протоколом менопаузальной гормональной терапии.

Материалы и методы. Проведено клиническое исследование «случай – контроль» с участием 20 женщин в постменопаузе. Возраст участниц составил от 50 до 65 лет с аменореей не менее 1 года, уровнем фолликулостимулирующего гормона более 30 мМЕд/л и различными проявлениями генитоуринарного менопаузального синдрома. Женщины были разделены на две группы: в 1-й (n = 10) применялась лазеротерапия в комбинации с фитоэстрогенами, во 2-й (n = 10) – системная менопаузальная гормональная терапия. Для оценки результатов было использовано анкетирование с помощью специализированного международного опросника вульвовагинальных симптомов (VSQ), определение индекса вагинального здоровья до и после лечения.

Результаты. После лечения в обеих группах было выявлено значительное улучшение, которое проявлялось в уменьшении или исчезновении симптомов вульвовагинальной атрофии. Назначение фитоэстрогенов оказывало дополнительный положительный эффект, полученный после проведения 3 сеансов терапии углекислотным лазером.

Заключение. В результате воздействия углекислотным лазером уменьшаются или исчезают локальные проявления климактерического синдрома в виде генитоуринарного менопаузального синдрома, а применение фитоэстрогенов в составе биологически активной добавки Менсе дополняет лечение психоэмоциональных и нейровегетативных изменений, что позволяет сделать вывод о целесообразности, высокой эффективности и безопасности комплексного лечения женщин, не желающих принимать менопаузальную гормональную терапию и (или) имеющих абсолютные противопоказания. Однако для более полной и точной оценки эффективности и безопасности данных методов лечения необходимы дальнейшие исследования в отношении применения лазерных технологий и других негормональных видов лечения генитоуринарного менопаузального синдрома.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, постменопауза, углекислотный лазер

Для цитирования: Куликов ИА, Аполихина ИА, Геворкян ГА. Фототермическая реконструкция тканей и применение фитоэстрогенов в лечении генитоуринарного менопаузального синдрома. *Медицинский совет*. 2024;18(4):156–167. <https://doi.org/10.21518/ms2024-155>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Photothermal tissue reconstruction and the use of phytoestrogens in the treatment of genitourinary menopausal syndrome

Ilya A. Kulikov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2499-4727>, kulikov_i_a@staff.sechenov.ru

Inna A. Apolikhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7529-980X>, apolikhina@inbox.ru

Goar A. Gevorkyan^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9788-2016>, gevorkyan_g_a@staff.sechenov.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (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. Genitourinary syndrome of menopause (GSM) is a complex of symptoms resulting from changes to the vulvovaginal region, urethra and bladder due to estrogen and other sex steroid deficiency. Vulvovaginal atrophy is one of its manifestations, and vaginal dryness, dyspareunia, burning and itching are the most common symptoms.

Aim. To analyse 20 clinical cases of the use of innovative laser procedures combined with phytoestrogens in patients with vulvovaginal atrophy as a symptom of GSM vs the standard systemic protocol for menopausal hormone therapy.

Materials and methods. A clinical case-control study was conducted among 20 postmenopausal women. The age of the subjects ranged from 50 to 65 years with amenorrhea for at least 1 year, a follicle-stimulating hormone level of >30 IU/L and various presentations of GSM. The women were divided into two groups: group 1 ($n = 10$) received laser therapy combined with phytoestrogens, group 2 ($n = 10$) received systemic menopausal hormonal therapy. To evaluate the results, a survey with a specialized international vulvovaginal symptom questionnaire (VSQ) was carried out to determine the vaginal health index scores before and after treatment.

Results. After treatment, both groups showed significant improvement in the form of the reduction or disappearance of symptoms of vulvovaginal atrophy. The prescription of phytoestrogens provided an additional positive effect after 3 sessions of carbon dioxide laser treatment.

Conclusion. The carbon dioxide laser exposure resulted in the reduction or disappearance of the local symptoms of climacteric syndrome in the form of GSM, and the use of phytoestrogens as part of Mense BAA supplemented the treatment of psychoemotional and neurovegetative changes, which allowed us to make a conclusion about the feasibility, high efficiency and safety of the complex treatment for women, who do not wish to take menopausal hormone therapy and (or) have absolute contraindications. However, further research on the laser technologies and other non-hormonal techniques to treat GSM is required to carry out a more complete and accurate assessment of the effectiveness and safety of these treatments.

Keywords: vulvovaginal atrophy, climacteric syndrome, menopausal hormonal therapy, postmenopause, carbon dioxide laser

For citation: Kulikov IA, Apolikhina IA, Gevorkyan GA. Photothermal tissue reconstruction and the use of phytoestrogens in the treatment of genitourinary menopausal syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):156–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-155>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Статистические сведения по демографии Российской Федерации за 2023 г. показали преобладание в популяции женщин старшей возрастной группы, у которых имеют место климактерические проявления, оказывающие сильное влияние на качество жизни. Симптомокомплекс климактерических проявлений достаточно широк и включает гормонально зависимые изменения в разных органах и системах. Обычно для купирования данного симптомокомплекса достаточно назначения системной менопаузальной гормональной терапии, но гормонофобия у пациентов заставляет искать другие альтернативные схемы высокоэффективной терапии [1].

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) – понятие, включающее все симптомы, возникающие в результате изменений вульвовагинальной области, уретры и мочевого пузыря вследствие снижения уровня эстрогенов и других половых стероидов. Вульвовагинальная атрофия (ВВА) является одним из его симптомов. Женщины в постменопаузе испытывают не только вагинальные симптомы, так как эпителий влагалища и уретры эмбриологически развивается из одной и той же эстрогензависимой ткани, поэтому изменению подвержены обе области – вульва, влагалище, уретра и мочевого пузырь. Диагноз можно поставить на основании характерных симптомов, физического осмотра и лабораторных исследований. Наиболее распространенными

симптомами ВВА являются сухость влагалища, диспареуния, жжение и зуд [2, 3].

Целью настоящего исследования является анализ сравнения двух схем терапии основных проявлений климактерического синдрома (КС) в виде ВВА как симптома ГУМС на примере 10 клинических случаев лечения углекислотным лазером в комбинации с фитоэстрогенами в составе биологически активной добавки (БАД) Менсе (комплекс изофлавонов сои, аминокислот β -аланина и 5-гидрокситриптофана, витаминов группы В, С и Е) и 10 случаев использования только системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обсервационное аналитическое когортное проспективное исследование были включены 20 женщин в возрасте от 50 до 65 лет с активными жалобами на климактерический синдром, включающий вазомоторные расстройства и психоэмоциональные нарушения, и имеющих различные проявления генитоуринарного синдрома (ГУМС).

Пациентки проходили лечение в отделениях Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова) в 2023–2024 гг. Женщины соответствовали критериям отбора и прошли все диагностические точки исследования.

Критерии включения:

- возраст от 50 до 65 лет;
- активные жалобы на КС и имеющиеся различные проявления ГУМС;
- лабораторное подтверждение менопаузы – аменорея не менее 1 года и уровень фолликулостимулирующего гормона более 30 мМЕд/л.

Критерии исключения:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);
- диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки);
- острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени;
- тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);
- инфаркт миокарда;
- ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения;
- наличие миомы матки с субмукозным расположением узла;
- наличие полипа эндометрия;
- аллергия к компонентам МГТ;
- кожная порфирия;
- прогестагензависимые новообразования (менингиома);
- беременность;
- сахарный диабет;
- ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м²);
- фоточувствительность в анамнезе или применение вызывающих ее лекарств;
- чрезмерное солнечное облучение (загорелая кожа);
- прием препаратов железа или антикоагулянтная терапия;
- инфекция или воспаление в зоне лазерного воздействия;
- клинические проявления активной инфекции вируса папилломы человека и вируса простого герпеса (высыпания) в зоне лазерного воздействия;
- инфекция мочевыводящих путей с нарушением функции мочевыводящих путей.

Клинико-анамнестический и физикальный анализ включал уточнение информации из электронных баз данных учреждения о наличии жалоб, соматических и гинекологических заболеваниях, результатах предыдущих обследований. При опросе пациентов обращало на себя внимание на наличие жалоб и признаков КС:

- вазомоторные (приливы, повышенная ночная потливость, ознобы);
- психоэмоциональные (депрессия, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания);
- урогенитальные и сексуальные (зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия);
- скелетно-мышечные (миалгии, артралгии).

Все указанные жалобы присутствовали у всех пациенток, поэтому было проведено анкетирование по шкале Грина для определения степени выраженности менопаузальных симптомов (табл. 1) [4].

На первом этапе всех участниц исследования распределили на две равные группы в зависимости от их

● **Таблица 1.** Оценка выраженности климактерического синдрома по шкале Грина

● **Table 1.** Assessment of the severity of menopausal syndrome using the Greene Climacteric Scale

Симптом	Проявление симптома			
	Отсутствие	Слабое	Умеренное	Тяжелое
1. Быстрое или сильное сердцебиение	0	1	2	3
2. Чувство напряженности, нервозности	0	1	2	3
3. Нарушения сна	0	1	2	3
4. Возбудимость	0	1	2	3
5. Приступы тревоги, паники	0	1	2	3
6. Трудности с концентрацией внимания	0	1	2	3
7. Чувство усталости или недостатка энергии	0	1	2	3
8. Потеря интереса ко многим вещам	0	1	2	3
9. Чувство недовольства или депрессия	0	1	2	3
10. Плаксивость	0	1	2	3
11. Раздражительность	0	1	2	3
12. Чувство головокружения или обморок	0	1	2	3
13. Давление или напряжение в голове, теле	0	1	2	3
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	0	1	2	3
15. Головные боли	0	1	2	3
16. Мышечные и суставные боли	0	1	2	3
17. Слабость в руках или ногах	0	1	2	3
18. Затрудненное дыхание	0	1	2	3
19. Приливы	0	1	2	3
20. Ночная потливость	0	1	2	3
21. Потеря интереса к сексу	0	1	2	3
Общая сумма баллов по опроснику				

Примечание. В каждой строке необходимо выбрать один вариант ответа, после чего проводится подсчет суммы баллов для оценки степени выраженности климактерического синдрома: 1–11 – слабая; 12–19 – средняя; 20 и выше – тяжелая.

желания использовать гормональную и негормональную схему терапии.

Перед началом второго этапа всем пациентам проводились лабораторные исследования и инструментальное обследование: гинекологический осмотр с проведением забора материала для цитологического исследования мазков на степень чистоты влагалища (U-C-V) и на наличие атипичных клеток, а также УЗИ органов малого таза. В виде начальной контрольной точки до лечения проводилась оценка ИВЗ (индекса вагинального здоровья, табл. 2) и заполнение анкеты VSQ (The Vulvovaginal Symptom Questionnaire – Опросника вульвовагинальных симптомов, табл. 3).

ИВЗ мы оценивали по шкале, максимальное значение которой может составлять 25 баллов.

Также для определения степени выраженности ВВА мы предлагали женщинам заполнить анкету VSQ.

Таким образом, мы оценивали степень выраженности КС, приливов, психоэмоциональных расстройств и ВВА перед началом терапии.

На втором этапе было выполнено локальное наблюдательное исследование реальной клинической практики среди всех 20 женщин с КС.

Пациенткам 1-й группы (n = 10) проводилось лечение в виде 3 сеансов воздействия углекислотным лазером: процедура MonaLisa Touch™ на системе SmartXide² (DEKA) с интервалом 30–45 дней с дополнительным назначением препарата фитоэстрогенов. Терапия углекислотным лазером с длиной волны 10 600 нм проводилась на установке SmartXide² (DEKA) по процедуре MonaLisa Touch™ с использованием системы сканирования Hi-Scan V²LR согласно протоколу исследования и инструкции, запатентованной производителем: мощность 40 Вт, время выдержки 1000 мс, расстояние между точками 1000 мкс, Smart Stark-1.

У всех женщин, получавших комбинированное лечение КС, использовалась БАД Менсе®. Режим лекарственной терапии выбирался согласно официальной инструкции, утвержденной компанией-производителем в 2023 г. для БАД Менсе® (капсулы 500 мг), – по 1 капсуле 2 раза в день, продолжительность приема – 3 мес.

Пациентки 2-й группы (n = 10) получали только системную МГТ. Оценка эффективности терапии

проводилась через 4, 8 и 12 нед. с использованием анкетирования при помощи специализированного международного опросника вульвовагинальных симптомов и определения индекса вагинального здоровья. В результате отбора на первом этапе в исследование были включены 20 женщин от 50 до 65 лет, соответствовавших критериям включения. Средний возраст участниц исследования составил $57,55 \pm 1,08$ года, 1-й группы – $56,8 \pm 1,61$ года, 2-й – $58,3 \pm 1,59$ года (рисунок).

Физикальное обследование включало измерение роста (в см) и массы тела (в кг) с расчетом показателя ИМТ. Средний показатель ИМТ пациентов исследования составил $23,1 \pm 0,71$ кг/м², 1-й группы – $23,2 \pm 0,47$ кг/м², 2-й – $23,1 \pm 0,71$ кг/м². Средний уровень артериального давления (АД) в мм рт. ст. составил для систолического давления (САД) $128,2 \pm 1,07$ мм рт. ст. и диастолического (ДАД) – $85,4 \pm 0,82$ мм рт. ст., 1-й группы САД – $128,6 \pm 1,47$ мм рт. ст. и ДАД $85,1 \pm 1,21$ мм рт. ст., 2-й группы САД – $127,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. и ДАД $85,7 \pm 1,24$ мм рт. ст.

Вредные привычки не были зафиксированы ни у одной из пациенток. Соматические и гинекологические состояния, являющиеся противопоказаниями для проведения второго этапа исследования, не были выявлены ни у одной из участниц исследования.

С каждой пациенткой перед началом лечения была проведена беседа об эффектах и побочных действиях выбранного метода лечения и о том, каких результатов они планировали достигнуть, подписывалось информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний показатель по опроснику VSQ до лечения на первом визите при использовании лазеротерапии с фитоэстрогенами в составе Менсе составил $17,9 \pm 0,46$ балла, ИВЗ – $7,3 \pm 0,45$ соответственно, при использовании системной МГТ – $18 \pm 0,5$ балла, ИВЗ – $6,6 \pm 0,48$ соответственно. Показатели двух опросников свидетельствуют о выраженном атрофическом процессе у 90% женщин, оказывающем непосредственное влияние на качество их жизни. Все женщины, участвующие в исследовании, имели легкую и среднюю степень КС, включая приливы, от 11 до 19 баллов по шкале Грина. Степень выраженности

● **Таблица 2.** Оценка индекса вагинального здоровья

● **Table 2.** Vaginal Health Index scores

Выделения	pH	Увлажненность	Эластичность	Характеристика эпителия	Баллы индекса вагинального здоровья
Отсутствуют	Больше 6,1	Выраженная сухость, воспаление	Отсутствует	Петехии, кровоточивость без контакта	1 балл – высшая атрофия
Скудные, желтоватые	5,6–6,0	Выраженная сухость, отсутствие воспаления	Слабая	Кровоточивость при контакте	2 балла – выраженная атрофия
Скудные, белые	5,1–5,5	Минимальная	Средняя	Кровоточивость при взятии мазка	3 балла – умеренная атрофия
Умеренные, белые	4,7–5,0	Умеренная	Хорошая	Тонкий эпителий	4 балла – незначительная атрофия
Обильные, белые и слизистые	Меньше 4,6	Нормальная	Отличная	Нормальный эпителий	5 баллов – норма

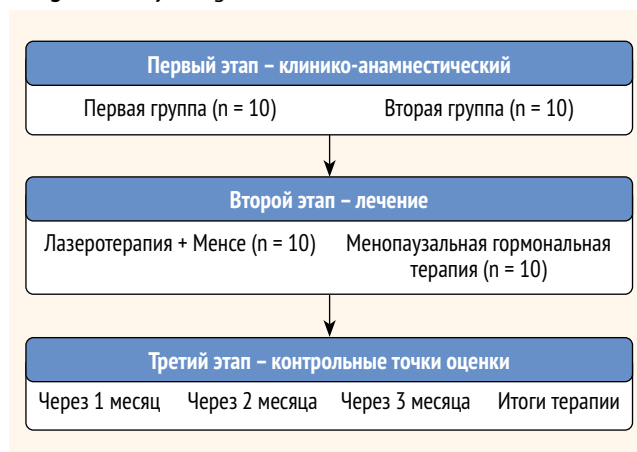
● **Таблица 3.** Опросник вульвовагинальных симптомов VSQ
 ● **Table 3.** Vulvovaginal symptom questionnaire (VSQ)

№	Параметр оценки	Ответ	
За последние 7 дней беспокоит ли Вас			
1	Зуд в области вульвы / наружных половых органов?	Нет (0)	Да (1)
2	Жжение и покалывание в области вульвы?	Нет (0)	Да (1)
3	Боль в области вульвы?	Нет (0)	Да (1)
4	Раздражение в области вульвы?	Нет (0)	Да (1)
5	Сухость в области вульвы?	Нет (0)	Да (1)
6	Выделения из влагалища или в области вульвы?	Нет (0)	Да (1)
7	Неприятный запах, исходящий от вульвы?	Нет (0)	Да (1)
8	Беспокоят ли Вас вышеуказанные симптомы, например, возможность их распространения, усугубления, рубцевания и т. д.?	Нет (0)	Да (1)
9	Беспокоят ли Вас внешний вид ваших наружных половых органов?	Нет (0)	Да (1)
10	Расстраиваетесь ли Вы из-за наличия симптомов?	Нет (0)	Да (1)
11	Испытываете ли Вы смущение из-за симптомов?	Нет (0)	Да (1)
12	Влияют ли симптомы на Ваше общение с окружающими людьми?	Нет (0)	Да (1)
13	Влияют ли симптомы на Ваше желание общаться с окружающими людьми?	Нет (0)	Да (1)
14	Трудно ли Вам проявлять симпатию из-за наличия данных симптомов?	Нет (0)	Да (1)
15	Влияют ли данные симптомы на Вашу повседневную активность?	Нет (0)	Да (1)
16	Влияют ли данные симптомы на Ваше желание интимной близости?	Нет (0)	Да (1)
17	В настоящее время Вы живете половой жизнью?		
	Нет – Спасибо за заполнение опросника!		
	Да – Ответьте, пожалуйста, на следующие 4 вопроса		
18	Влияют ли эти симптомы на Ваши сексуальные отношения с партнером?	Нет (0)	Да (1)
19	Бывает ли у Вас боль при половых контактах?	Нет (0)	Да (1)
20	Испытываете ли Вы сухость при половых контактах?	Нет (0)	Да (1)
21	Бывают ли у Вас кровянистые выделения при половых контактах?	Нет (0)	Да (1)

КС оценивалась со слов пациенток по шкале Грина в начале и в конце исследования. Именно поэтому для совместной терапии ГУМС и приливов в обеих группах были выбраны МГТ либо фитоэстрогены системного действия в сочетании с терапией лазером.

Средний показатель по опроснику VSQ на визите через 4 нед. при использовании лазеротерапии с фитоэстрогенами в составе Менсе составил $13,7 \pm 0,47$ балла, ИВЗ – $12,2 \pm 0,44$ соответственно, при использовании

● **Рисунок.** Дизайн исследования
 ● **Figure.** Study design



системной МГТ – $13,7 \pm 0,47$ балла, ИВЗ – $11,5 \pm 0,42$ соответственно. Показатели опросника VSQ свидетельствуют о сопоставимой эффективности двух способов лечения (негормонального и гормонального) КС и уменьшения на 14% ($p < 0,001$) проявлений ВБА в обеих группах. Соответствующие изменения подтверждены данными анкеты ИВЗ: увеличение индекса на 24% ($p < 0,001$) соответственно.

Средний показатель по опроснику VSQ на визите через 8 нед. при использовании лазеротерапии с фитоэстрогенами в составе Менсе составил $8,4 \pm 0,42$ балла, ИВЗ – $17,8 \pm 0,47$ соответственно, при использовании системной МГТ – $8,4 \pm 0,42$ балла, ИВЗ – $16 \pm 0,31$ соответственно. Показатели опросника VSQ свидетельствуют о сопоставимой эффективности двух способов лечения КС и уменьшения еще на 15% ($p < 0,001$) проявлений ВБА в обеих группах по сравнению с предыдущим визитом. Соответствующие изменения подтверждены данными анкеты ИВЗ: увеличение индекса на 8 и 15% ($p < 0,001$) соответственно, причем более выраженный эффект наблюдался во 2-й группе.

Средний показатель по опроснику VSQ при визите через 12 нед. при использовании лазеротерапии с фитоэстрогенами в составе Менсе составил $2,2 \pm 0,31$ балла, ИВЗ – $23 \pm 0,52$ соответственно, при использовании системной МГТ – $3,8 \pm 0,47$ балла, ИВЗ – $21,2 \pm 0,34$ соответственно. Показатели опросника VSQ свидетельствуют о повышении эффективности комбинированных негормональных методов в лечении КС и уменьшения еще на 35 и 16% ($p < 0,001$) проявлений ВБА в обеих группах по сравнению с предыдущим визитом. Соответствующие изменения подтверждены данными анкеты ИВЗ: увеличение индекса на 21 и 8% ($p < 0,001$) соответственно, причем более выраженный эффект представлен в 1-й группе.

Большинство пациентов с ВБА спустя 3 мес. терапии достигли целевых показателей в виде снижения уровня выраженности ВБА и других проявлений КС, таких как приливы, что косвенно свидетельствует о высокой клинической эффективности комбинированных негормональных методов в лечении КС, в том числе и ГУМС.

Наше исследование подтверждает существующее мнение о недооцененности необходимости комплексного подхода к терапии ВВА у пациентов с КС, так как устранение всех клинических проявлений КС с использованием негормональных методов всегда имеет свою целевую популяцию, но эти методы пока не всегда представлены в действующих рекомендациях. Назначение фитоэстрогенов в составе БАД Менсе оказывало дополнительный положительный эффект, полученный после проведения 3 сеансов терапии углекислотным лазером. Применение комплексного подхода к ведению женщин с КС в виде сочетания воздействия углекислотного лазера и фитоэстрогенов при лечении проявлений ВВА у пациенток, не желающих использовать гормональную терапию, является эффективным, безопасным и альтернативным методом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в медицинской литературе встречается два понятия – ВВА и ГУМС, но второе – более точное и емкое, так как отражает общность в эмбриональном развитии репродуктивной и мочевой системы, строение эпителия и способность к синтезу и накоплению гликогена под действием эстрогена, поэтому симптомы ГУМС возникают у женщин на фоне дефицита эстрогенов и других половых стероидов и проявляются в виде физиолого-анатомических изменений и в половых, и в мочевыделительных органах [2].

Средний возраст наступления менопаузы в России – около 50–53 лет, в то время как на фоне снижения уровня эстрогенов в организме еще до появления субъективных ощущений развивается ВВА [3, 4]. На фоне снижения уровня эстрогенов в обеих системах запускаются атрофические и дистрофические процессы, приводящие к снижению уровня гликогена – основного источника питания лактобактерий и, как следствие, их исчезновению, повышению уровня pH, размножению условно-патогенной флоры с развитием воспалительных процессов, повреждению эпителия мочеполовой системы и развитию рецидивирующих инфекций. Нормальное содержание половых стероидных гормонов регулирует и образование нормального состояния белкового каркаса – эластина и коллагена, а снижение уровня гормонов, в свою очередь, приводит к исчезновению структурного каркаса мочеполовых органов. Кроме того, к эстрогенам высокочувствительны норадренергические нейроны, расположенные во влагалищных сводах и участвующие в поддержании тонуса уретры и стенки влагалища. Дефицит эстрогенов приводит к сокращению количества эстрогеновых рецепторов, снижению чувствительности мускариновых рецепторов, что также сказывается в первую очередь на работе мочевыделительной системы. С возрастом приобретаются соматические коморбидные состояния, меняются правила пищевого поведения, что приводит к развитию манифестных форм железодефицита, а это приводит к кислородному голоданию мышечных структур, отвечающих за нормальную работу половых и мочевыделительных органов [3, 5].

Диагностировать проявления КС в виде ГУМС можно, используя алгоритм обследования, представленный в действующих клинических рекомендациях, – гинекологический осмотр и расчет ИВЗ (табл. 1), а вот вопросы лечения постоянно меняются, так как появляется большое количество разнообразных схем и методов терапии – медикаментозных (системных/локальных) и аппаратных методов. Протокол терапии в действующих клинических рекомендациях основан на восполнении дефицита эстрогенов и предполагает системное назначение МГТ и дополнительную (по показаниям) локальную эстрогенотерапию или лубриканты. По сути, такое сочетание является наиболее простым и безопасным методом лечения различных проявлений ГУМС, но гормонофобия у пациентов и врачей порой приводит к тому, что лечение проводится всем чем угодно: метилурациловой мазью, косметическими маслами или синтомициновыми свечами, а иногда совсем отсутствует, а ГУМС расценивается как естественное проявление старения – сухость, зуд и жжение во влагалище, повышенная чувствительность, дискомфорт во влагалище, отсутствие лубрикации, диспареуния. Степень выраженности ВВА у женщин зависит от длительности постменопаузы и увеличивается без лечения, поэтому лечить ВВА надо обязательно, и начинать это следует еще при ИВЗ ниже 18 [3, 6]. Рассматривают 5 показателей: объем, качество и pH влагалищных выделений и состояние эпителия влагалища – его увлажненность, эластичность, истонченность. Каждый из параметров оценивается по 5-балльной шкале, затем баллы суммируются.

Другим субъективным методом оценки выраженности изменений при ВВА в менопаузе и качества жизни, а также оценки эффективности проводимого лечения является опросник VSQ (табл. 2) [7]. Максимальное количество баллов по нему – 20, что соответствует выраженному атрофическому процессу, оказывающему непосредственное влияние на качество жизни пациентки.

В лечении ВВА необходимо решить несколько задач:

- восполнить дефицит эстрогенов;
- нормализовать уровень pH слизистой;
- восстановить лактофлору;
- улучшить кровоснабжение и увлажненность слизистых оболочек;
- простимулировать синтез коллагена.

Трудности в лечении КС заключаются в исчезновении со временем естественным путем его проявлений у большинства женщин, в то время как степень выраженности ГУМС будет только увеличиваться, что окажет значительное негативное влияние на качество жизни и сексуальной функции [3].

Большинство этих задач можно решить, используя схемы терапии, предложенные в действующих клинических рекомендациях. Врачу – акушеру-гинекологу рекомендуется учитывать наличие относительных и абсолютных противопоказаний к МГТ с целью оценки рисков лечения для решения вопроса о возможности ее назначения [4, 8].

Назначение МГТ рекомендуется женщинам в перименопаузе и постменопаузе для лечения вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, существенно снижающих качество жизни, симптомов ГУМС, сексуальной

дисфункции. Восполняя дефицит эстрогенов с помощью системной МГТ, необходимо помнить, что она не оказывает значительного влияния на симптомы ГУМС со стороны мочевыводящей системы, поэтому при выраженных проявлениях ГУМС этиопатогенетически обоснована локальная МГТ. Лечение ГУМС должно рассматриваться как долговременная терапия [7, 9]. Таким образом, рекомендуется назначение локальной и (или) системной МГТ женщинам для купирования проявлений ГУМС. Локальная (вагинальная) терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна для женщин пери- и постменопаузального периода с жалобами только на симптомы ГУМС – сухость влагалища, диспареунию или дискомфорт при половой жизни, связанные с этим состоянием. Симптомы ГУМС и выраженность атрофических изменений мочевого тракта имеют прогрессирующее течение и возобновляются через 1–3 мес. после прекращения гормональной терапии. Эстриол интравагинально не имеет возрастных ограничений и может быть назначен женщинам старше 60 лет [2].

Рекомендуется применение альтернативных негормональных методов лечения женщинам, имеющим противопоказания к МГТ (включая пациенток с гормонально-зависимыми онкологическими заболеваниями) или не желающих использовать МГТ для купирования климактерических расстройств [1]. В зависимости от тяжести симптомов гормональные препараты могут использоваться совместно с лубрикантами, однако лубриканты все еще остаются методом облегчения местной симптоматики для женщин, у которых нежелательно применение эстрогенов либо их действия недостаточно для достижения эффекта [4]. Также, учитывая элиминацию лактобактерий, имеются рекомендации по длительному применению местных или пероральных средств для профилактики вторичных рецидивирующих инфекций мочеполовых путей в постменопаузе [1]. Вышеуказанные схемы терапии с использованием МГТ приводят к тому, что вагинальный эпителий утолщается, секреция увеличивается, флора влагалища улучшается, а pH влагалища снижается. Однако фракционные лазеры или радиочастотное воздействие могут быть хорошими вариантами замены гормонального лечения ВВА, особенно у женщин, прошедших лечение рака молочной железы или находящихся под наблюдением из-за образований в молочной железе или не желающих использовать гормональную терапию [3]. Цель лазеро- или радиочастотного лечения – увеличение синтеза коллагена соединительной ткани. Оптимальное количество энергии, используемой при вагинальном лазерном лечении у женщин с ВВА, составляет от 50 до 80 мДж/пиксель и зависит от состояния тканей и переносимости пациенткой. Лазеротерапия является методом выбора, особенно у тех пациенток, у которых стандартные схемы с МГТ не дали должного результата. Лазерную энергию можно применять локально к наружным половым органам при менопаузальной атрофии вульвы, а также интрауретрально для уменьшения и уретральных симптомов [3].

В международной литературе имеется множество клинических исследований в отношении применения самостоятельных методов, таких как энергия углекислотного

лазерного излучения, различные альтернативные негормональные методы, которые по отдельности устраняют определенные проявления КС и ГУМС, но данные применения сочетанных методов практически отсутствуют.

Технические характеристики энергетической технологии и физиологические свойства ткани-мишени являются факторами, которые напрямую влияют на активацию клеток, вызывающую восстановление тканей: длина волны лазера, плотность энергии, длительность импульса, диаметр пятна, поглощение энергией, гидратация тканей, оксигенация, кровообращение, кератинизация и свойства окружающих тканей. Поскольку в период менопаузы вульва более сухая, более чувствительная, а ее эпителиальная ткань тоньше, количество прикладываемой энергии должно быть ниже, чем в период пременопаузы. Энергетическая терапия стимулирует фибробласты и увеличивает выработку коллагена I типа во внеклеточном матриксе. Механизм выглядит следующим образом: фибриллы коллагена имеют тройную спиральную структуру, состоящую из белковых цепочек, связанных друг с другом межцепочечными связями. Внутримолекулярные водородные связи разрушаются и сжимаются под воздействием тепла, выделяемого во время энергетических процедур. В результате этого сокращения длинная тройная спиральная структура коллагена складывается и превращается в более толстую и короткую форму. Таким образом происходит подтяжка тканей. Частично денатурированный коллаген также может сигнализировать о неоколлагенезе [10].

I. Фаза воспаления (острое термическое повреждение) (48–72 ч):

- отеки;
- высвобождение химических медиаторов;
- усадка коллагена.

II. Фаза пролиферации (следующие 30 дней):

- сбор фибробластов;
- формирование новых молекул дермального матрикса;
- формирование новых коллагеновых волокон.

III. Фаза ремоделирования (через 30–40 дней):

- окончание воспалительной инфильтрации;
- формирование зрелых коллагеновых волокон;
- повышение натяжения коллагеновых волокон;
- неоваскуляризация;
- формирование новых эластичных волокон.

У всех женщин, получавших комбинированное лечение КС, использовали БАД Менсе® согласно официальной инструкции. Во то же время 2-я группа (n = 10) получала только системную МГТ.

Итоговыми значениями оценки сравнения эффективности двух методов явились данные до начала терапии и после через 3 мес., а также данные лабораторных исследований оценки состояния здоровья пациентов.

Базы данных были созданы на основе программы Microsoft Excel, которая использовалась для хранения и предварительной обработки информации. Статистическая обработка данных проводилась с использованием абсолютных, относительных и средних величин, критериев разнообразия вариационного ряда, метода стандартизации, параметрических методов оценки достоверности

результатов исследования: определение ошибки репрезентативности, оценка статистической значимости разности результатов исследования (критерий t), определение доверительных границ средних и относительных величин. Для сравнения количественных переменных использовался t -критерий Стьюдента с определением критического уровня по таблице критических значений t -критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Данные статистики последних лет показывают увеличение продолжительности жизни у женщин, что диктует и повышение ее качества. Проявления КС, несомненно, вносят свой вклад в снижение качества жизни современной женщины. Увеличение продолжительности качественной активной жизни женщины – это работа врача – акушера-гинеколога. Для купирования КС наиболее эффективна МГТ. Однако существуют группы женщин, которым следует рассмотреть вопрос об использовании альтернативных методов их коррекции. К ним относятся женщины:

- не желающие принимать МГТ;
- имеющие абсолютные противопоказания или совокупность относительных противопоказаний к МГТ, когда ожидаемые риски становятся более значимыми, чем польза;
- испытывающие побочные эффекты на фоне МГТ;
- проходящие обследование перед назначением МГТ или при вынужденном прекращении приема МГТ;
- с КС легкой степени тяжести;
- для снижения симптомов гипозэстрогении на фоне лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Негормональная терапия – хорошая альтернатива при лечении климактерических расстройств. БАД Менсе® содержит внушительное количество компонентов: β -аланин, 5-гидрокситриптофан, фитоэстрогены – изофлавоны сои, витамины группы В, фолиевая кислота, витамины Е и С, которые благоприятно воздействуют на организм женщины: уменьшают выраженность и частоту приливов, нормализуют сон, повышают качество ее жизни в период перименопаузы и постменопаузы, обладают кардиопротективным действием. Данный комплекс подойдет и в период подбора МГТ или при наличии противопоказаний к ней [6, 11, 12].

Имеются данные Г.И. Табеевой и др. о возможности применения альтернативных методов коррекции в дополнение к МГТ при ее недостаточной эффективности в отношении проявлений КС:

- в первые недели на фоне старта МГТ;
- при невозможности или нежелании повышать дозу МГТ;
- при относительных противопоказаниях к МГТ;
- при неполном купировании симптомов на фоне общей удовлетворенности от текущей дозировки МГТ,
- на фоне снижения дозы гормонов по мере увеличения возраста и длительности постменопаузы [1].

Большинство средств альтернативной терапии – это фитопрепараты (фитоэстрогены), которые по своей структуре являются нестероидами, но при этом способны связываться с эстрогеновыми рецепторами (особая специфичность к β -рецепторам в сравнении с α -рецепторами), действуя как селективные модуляторы рецепторов, оказывают легкое андрогенное и эстрогенное воздействие.

При избытке эстрадиола конкурируют с ним, ограничивая действие на ткани, при недостатке – компенсируют его за счет эстрогеноподобного действия. Данный эффект используется для купирования психоэмоциональной симптоматики на фоне КС. Для достижения клинической эффективности фитоэстрогенов в сравнении с МГТ требуется более длительный прием [5, 7, 13, 14].

Изофлавоны, помимо благоприятного воздействия на организм при психоэмоциональном напряжении, также эффективны в лечении других проявлений КС: профилактика старения кожи, остеопороза, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, иммунных, метаболических и онкологических заболеваний [5, 7, 15]. Данные исследования Г.И. Табеевой и др. подтверждают удачное сочетание изофлавонов сои с другими растительными компонентами, микроэлементами и витаминами, эффективно устраняют психоэмоциональные и нейровегетативные изменения при КС, но дополнительно оказывают профилактическое влияние на развитие метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин как в постменопаузе, так и в фазе менопаузального перехода [11, 16, 17]. В нашем исследовании мы тоже наблюдали снижение уровня АД у всех пациентов, независимо принимающих МГТ или БАД Менсе®: по сравнению с началом исследования за 3 мес. терапии уровень АД снизился на 3%. Эти данные также косвенно указывают на защитное действие компонентов БАД Менсе® на эндотелий сосудов и кардиопротективное действие, сопоставимое с МГТ.

Результаты систематического анализа литературных данных, выполненного И.В. Кузнецовой, о применении фитоэстрогенов для улучшения качества жизни и сохранения здоровья женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы позволили обосновать использование комплексов с фитоэстрогенами для коррекции умеренно выраженных вазомоторных симптомов и психосоматических нарушений [18]. В исследовании W. Wuttke et al. изучалось терапевтическое действие препарата на основе цимицифуги рацемозы CR BNO 1055 на климактерические жалобы, костный метаболизм в сравнении с конъюгированными эстрогенами и плацебо. Результаты исследования свидетельствуют о равнодействующем эффекте фитопрепаратов по сравнению с эстрогенами в отношении жалоб при КС и костного метаболизма. Предполагается, что фитопрепараты обладают SERM-активностью, т. е. с желаемым воздействием на головной мозг / гипоталамус, кости и влагалище, но без утеротрофного действия [9].

β -Аланин – аминокислота, препятствующая резкому высвобождению гистамина, но не вызывающая блокады гистаминовых H_1 -рецепторов, т. е. без антигистаминной активности, а значит, не вызывает сухости во рту и сонливости. Оказывает прямое воздействие на терморегуляторные центры в гипоталамусе и устраняет нарушения баланса церебральных и периферических нейротрансмиттеров, активируя рецепторы глицина, сохраняет границы термонеutralной зоны, оказывает седативный эффект. На периферическом уровне за счет антигистаминного действия предотвращает избыточную вазодилатацию, поэтому

β-аланин рекомендуется к приему пациентам с большой вариабельностью жалоб при КС [12, 19]. Аминокислота β-аланин включена в действующие клинические рекомендации в дозе 400 мг/сут, эффективно и быстро купирует проявления КС и тем самым стабилизирует психоэмоциональное состояние женщины, при этом клинический эффект остается достаточно долговременным [20].

Еще одна аминокислота, которая входит в состав препаратов негормональной терапии психоэмоциональных расстройств периода менопаузы, – это 5-гидрокситриптофан, предшественник серотонина, обладающий серотонинергическим действием, способствует нормализации передачи информации в системе терморегуляции за счет механизма, близкого к механизму действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, т. е. действует как слабый антидепрессант и активатор синтеза эндорфинов. В комбинации с фитоэстрогенами и витаминами 5-гидрокситриптофан облегчает всю совокупность вазомоторных симптомов КС. В исследования P. Jangid et al. терапевтическая эффективность L-5-гидрокситриптофана была сопоставима с флуоксетином [10].

Для правильного функционирования центральной нервной системы необходимы витамины группы В (В₂, В₆, В₁₂) в сочетании с фолиевой кислотой (В₉) как коферменты в работе нейронных процессов и реакций, а также для нормального течения метаболизма. Недостаток этих витаминов приводит к гипергомоцистеинемии, а это повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний в период менопаузы, особенно при наличии ряда мутаций генов гемостаза. Сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, когнитивные нарушения при деменции и болезни Альцгеймера являются следствием дефицита витаминов группы В, поэтому важно проводить профилактику гипергомоцистеинемии и устранять недостаточность витаминов группы В в период перименопаузального перехода, так как психосоматические нарушения в климактерическом периоде будут только прогрессировать [18].

БАД Менсе® (капсулы 500 мг) восполняет дефицит витаминов и биологически активных веществ (изофлавоны сои, β-аланин, 5-гидрокситриптофан, витамины С и Е, фолиевая кислота (витамин В₉), пантотеновая кислота (витамин В₅)) и оказывает комплексное влияние на основные проявления КС:

- поддерживает гормональный баланс;
- уменьшает риск развития урогенитальных расстройств;
- снижает частоту и выраженность приливов;
- нормализует эмоциональное состояние, биоритмы, сон и поддерживает хорошее настроение;
- положительно влияет на состояние кожи и волос;
- снижает риск остеопороза;
- оказывает профилактическое влияние на развитие метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний [20].

МГТ будет оптимальной к назначению только у тщательно обследованной группы женщин, не имеющих рисков нарушений и патологических состояний, при которых возможна реализация побочных эффектов гормональной терапии, а главное, желающих принимать

такую терапию, поэтому приходится искать альтернативные методы лечения КС [1].

Исследования, проведенные Е.В. Ших и др., клинической эффективности БАД Менсе® у пациенток с КС показали его высокую эффективность в купировании большинства его симптомов при трехмесячном курсе терапии, а за счет сочетания фитоэстрогенов, витаминов и аминокислот обладают дополнительными протективными эффектами при минимальных побочных эффектах. По данным исследования было выявлено снижение индекса Купермана в 1,7 раза в среднем по всей группе пациенток. В группе пациенток с изначально средней тяжестью течения КС отмечено снижение более чем в 1,5 раза, а в группе пациенток с изначально легким течением – более чем в 2 раза [20].

В еще одном исследовании под руководством Н.А. Навишечниковой и др. было изучено влияние БАД Менсе на состояние урогенитальной зоны у пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей в период пери- и постменопаузы и риск развития рецидивов инфекций мочевых путей. Было выявлено, что включение фитоэстрогенов БАД Менсе в комплексную терапию рецидивирующей инфекции мочевых путей на фоне пери- и постменопаузы не только способствует улучшению состояния урогенитальной зоны, но и значительно снижает количество рецидивов цистита [21].

Нарастающая популярность альтернативных методов обусловлена в первую очередь теми возможностями, которыми обычно обделены лекарственные препараты МГТ: большая безопасность и широта терапевтической активности. При назначении БАД Менсе® в качестве монотерапии все компоненты препарата будут стимулировать скрытые и нереализованные резервы организма женщины, что клинически будет проявляться в исчезновении симптомов КС и улучшении качества жизни [22].

В настоящее время в литературе описано применение СО₂-лазера в лечении отдельных проявлений ГУМС. Доказано, что терапия углекислотным лазером увеличивает толщину многослойного плоского эпителия, улучшает кровоснабжение стенок влагалища и уретры. Однако продолжительность терапевтических эффектов и безопасность повторного применения этого метода лечения на данный момент недостаточно изучены. Не вызывает сомнений необходимость дальнейших исследований в отношении использования лазерных технологий и различных видов негормонального лечения ГУМС [23].

Углекислотные лазеры, которые уже много лет используются в гинекологии благодаря своим фракционным свойствам, представляют собой аблятивные (способные разрушать) газоопосредованные лазеры с инфракрасным лучом с длиной волны 10 600 нм. На сегодняшний день это самые мощные лазеры непрерывного действия. Проникновение в ткани высокое, и они могут достигать собственной пластинки дермы, которая является важной областью для производства коллагена. Лазерный луч может проникнуть в ткань на глубину до 20–30 мкм за время менее 1 мс. Термическое повреждение может достигать 100–150 мкм в толстом слое ткани. Сообщалось даже, что

он вызывает термическую коагуляцию толщиной до 1 мм. Эрбиевый лазер с длиной волны 2940 нм, инфракрасным лучом, короткой длительностью импульса (0,1–3 мс), большой мощностью (2,5 Дж/см²) и диаметром 1–6 мм имеет две разные формы: стандартная является абляционной и с коротким импульсом, тогда как форма SMOOTH работает в неабляционном и специальном импульсном режиме. Er:YAG-лазеры используются в том же диапазоне показаний, что и CO₂-лазеры, в косметической и функциональной гинекологии. Их сходство к воде в 10 раз выше, чем у CO₂-лазеров. Следовательно, проникновение тепла в богатые водой ткани влагалища ограничено. Они подходят для эпидермального применения. Жалобы, такие как эритема, отек и боль после лечения, встречаются реже по сравнению с абляционными CO₂-лазерами, но количество кровотечений при хирургических разрезах выше, чем при использовании CO₂-лазеров. Благодаря фототермическому эффекту CO₂-лазеров температура внутри ткани может подняться выше 60 °C, что обеспечивает запуск процессов образования нового коллагена и сосудов в тканях [23].

В исследовании F. Behnia-Willison et al. оценивали безопасность и долгосрочную эффективность фракционного CO₂-лазерного лечения в снижении тяжести симптомов ГУМС у женщин в менопаузе. В этом исследовании фракционное микроаблятивное лечение CO₂-лазером уменьшило симптомы ГУМС и восстановило сексуальную функцию [24]. В исследовании F. Murina et al. оценивалась эффективность и безопасность применения микроабляционного фракционного CO₂-лазера на преддверии влагалища при лечении пациенток с болями в вульве, вызванными вестибулодинией или ГУМС. Данное исследование также представляет обнадеживающие результаты при использовании фракционного CO₂-лазерного лечения преддверия у женщин с вестибулодинией и ГУМС [25]. В исследовании E. Pitsouni et al. целью была оценка влияния микроабляционной фракционной CO₂-лазерной терапии на патофизиологию влагалища и ГУМС. Это исследование доказало, что интравагинальная CO₂-лазерная терапия у женщин в постменопаузе с клиническими

признаками и симптомами ГУМС может быть эффективной как в повышении индекса созревания клеток влагалища, индекса вагинального здоровья и сексуальной функции, так и уменьшении симптомов ГУМС [26]. Данные исследования Ю.Э. Доброхотовой и др. по определению эффективности и безопасности применения CO₂-лазера как самостоятельного метода, а также в сочетании с фитоэстрогенами в лечении ВБА как одного из проявлений ГУМС у пациенток, перенесших лечение по поводу рака тела матки, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения CO₂-лазера в сочетании с фитоэстрогенами при лечении проявлений ВБА у онкогинекологических пациенток [5, 27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате воздействия углекислотным лазером уменьшаются или исчезают локальные проявления КС в виде ГУМС, а применение фитоэстрогенов в составе БАД Менсе дополняет лечение психоэмоциональных и нейровегетативных изменений, что позволяет сделать вывод о целесообразности, высокой эффективности и безопасности комплексного лечения женщин, не желающих принимать МГТ; имеющих абсолютные противопоказания или совокупность относительных противопоказаний к МГТ, когда ожидаемые риски становятся более значимыми, чем польза; испытывающие побочные эффекты на фоне МГТ; проходящие обследование перед назначением МГТ или при вынужденном прекращении приема МГТ; с КС легкой степени тяжести; для снижения симптомов гипотестеронии на фоне лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Однако для более полной и точной оценки эффективности и безопасности данных методов лечения необходимы дальнейшие исследования в отношении применения лазерных технологий и других негормональных видов лечения ГУМС.

Поступила / Received 12.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2024
Принята в печать / Accepted 04.03.2024

Список литературы / References

1. Табеева ГИ, Сметник АА, Ермакова ЕИ. Принципы применения негормональных средств с целью коррекции климактерических нарушений: до, вместо или вместе с менопаузальной гормональной терапией. *Акушерство и гинекология*. 2023;(9):192–198. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.210>.
2. Табеева ГИ, Сметник АА, Ермакова ЕИ. The use of non-hormonal medications for the correction of menopausal disorders: before, instead or together with menopausal hormone therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(9):192–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.210>.
3. Аполихина ИА, Горбунова ЕА. Лечение генитоуринарного синдрома в менопаузе: результаты опроса акушеров-гинекологов в России. *Медицинский совет*. 2017;(13):157–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-157-164>.
4. Аполихина ИА, Горбунова ЕА. Genitourinary syndrome in menopause: how is it treated in Russia? Results of the survey of obstetricians and gynaecologists. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):157–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-157-164>.
5. Доброхотова ЮЭ, Ильина ИЮ, Венедиктова МГ, Морозова КВ, Суворова ВА. Локальная негормональная терапия больных с генитоуринарным менопаузальным синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(3):88–94. <https://doi.org/10.17116/rosakush201818388-94>.
6. Доброхотова ЮЭ, Ильина ИЮ, Венедиктова МГ, Морозова КВ, Суворова ВА. Local nonhormonal therapy in patients with genitourinary menopausal syndrome. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(3):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201818388-94>.
7. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. 80 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/117_2.
8. Доброхотова ЮЭ, Ильина ИЮ, Венедиктова МГ, Утина МС, Морозова КВ, Суворова ВА. Лечение генитоуринарного менопаузального синдрома у онкогинекологических пациенток. *РМЖ*. 2017;(26):1921–1925. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie_genitourinarnogo_menopauzalynogo_sindroma_u_onkoginekologicheskikh_pacientok.
9. Доброхотова ЮЭ, Ильина ИЮ, Венедиктова МГ, Утина МС, Морозова КВ, Суворова ВА. Treatment of genitourinary menopausal syndrome in patients with gynecologic cancer. *RMJ*. 2017;(26):1921–1925. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie_genitourinarnogo_menopauzalynogo_sindroma_u_onkoginekologicheskikh_pacientok.
10. Сапрыкина ЛВ, Нариманова МР, Ибрагимова ДМ. Климактерический синдром. Нутрицевтический подход к лечению. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(3):189–193. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-189-193>.

- Saprykina LV, Narimanova MR, Ibragimova DM. Climacteric syndrome. A nutritional approach to treatment. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(3):189–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-189-193>.
7. Аполихина ИА, Казакова СН, Яроцкая ЕЛ, Горбунова ЕА, Бычкова АЕ. Языковая, культурная адаптация и валидация опросника вульвовагинальных симптомов среди пациенток с вульвовагинальной атрофией. *Акушерство и гинекология*. 2023;(10):177–182. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.228>.
 - Apolikhina IA, Kazakova SN, Yarotskaya EL, Gorbunova EA, Bychkova AE. Linguistic and cultural adaptation and validation of the questionnaire on vulvovaginal symptoms among the patients with vulvovaginal atrophy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(10):177–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.228>.
 8. Маркова ЭА, Хашукоева АЗ. Психоэмоциональное состояние женщин в период перименопаузального перехода. *Медицинский совет*. 2023;(5):168–175. <https://doi.org/10.21518/ms2023-081>.
 - Markova EA, Khashukoeva AZ. Psycho-emotional state of women during the perimenopausal transition. *Meditinskiy Sovet*. 2023;(5):168–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-081>.
 9. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*. 2003;44(Suppl. 1):S67–77. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(02\)00350-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(02)00350-x).
 10. Jangid P, Malik P, Singh P, Sharma M, Gulia AK. Comparative study of efficacy of L-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(1):29–34. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.05.011>.
 11. Silva H. The Vascular Effects of Isolated Isoflavones-A Focus on the Determinants of Blood Pressure Regulation. *Biology (Basel)*. 2021;10(1):49. <https://doi.org/10.3390/biology10010049>.
 12. Бурчаков ДИ. Механизмы возникновения менопаузальных вазомоторных симптомов и негормональные подходы к их коррекции. *Women's Clinic*. 2022;(3):57–62. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/bfvlwc>.
 - Burchakov DI. Mechanisms underlying menopausal vasomotor symptoms and non-hormonal approach to them. *Women's Clinic*. 2022;(3):57–62. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/bfvlwc>.
 13. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(3):801–811. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151464>.
 14. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(11):2649. <https://doi.org/10.3390/nu11112649>.
 15. Ong SKL, Shanmugam MK, Fan L, Fraser SE, Arfuso F, Ahn KS et al. Focus on Formononetin: Anticancer Potential and Molecular Targets. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):611. <https://doi.org/10.3390/cancers11050611>.
 16. Marlatt KL, Pitynski-Miller DR, Gavin KM, Moreau KL, Melanson EL, Santoro N, Kohrt WM. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(1):14–27. <https://doi.org/10.1002/oby.23289>.
 17. Dutra PFSP, Heinke T, Pinho SC, Focchi GRA, Tso FK, de Almeida BC et al. Comparison of topical fractional CO2 laser and vaginal estrogen for the treatment of genitourinary syndrome in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2021;28(7):756–763. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001797>.
 18. Кузнецова ИВ. Применение фитоэстрогенов для улучшения качества жизни и сохранения здоровья женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2020;(10):182–188. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.10.182-188>.
 - Kuznetsova IV. The use of phytoestrogens to improve quality of life and to preserve health in women during the menopausal transition and postmenopause. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(10):182–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.10.182-188>.
 19. Аверкова ВГ, Якушевская ОВ. 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>.
 - Averkova VG, Yakushevskaya OV. Alternative and complementary correction of menopausal disorders. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(16):124–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-124-129>.
 20. Ших ЕВ, Гребенщикова ЛЮ. Рациональная дотация микронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом. *Медицинский совет*. 2017;(13):166–171. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>.
 - Shikh EV, Grebenshnikova LYU. A rational grant of micronutrients as a way to improve quality of life of climacteric syndrome patients. *Meditinskiy Sovet*. 2017;(13):166–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-166-171>.
 21. Нашивочникова НА, Крупин ВН, Зубова СЮ, Леанович ВЕ. Роль фитоэстрогенов в комплексной терапии и профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у пациенток в климактерии. *Акушерство и гинекология*. 2023;(8):141–152. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.165>.
 - Nashivochnikova NA, Krupin VN, Zubova SYU, Leanovich VE. The role of phytoestrogens in the complex therapy and prevention of the recurrent lower urinary tract infection in climacteric patients. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(8):141–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.165>.
 22. Тихомиров АЛ, Казенашев ВВ, Юдина ТА. Современная негормональная коррекция менопаузальных нарушений. *Медицинский совет*. 2016;(12):102–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-102-105>.
 - Tikhomirov AL, Kazenashev VV, Yudina TA. Contemporary nonhormonal correction of the menopausal disturbances. *Meditinskiy Sovet*. 2016;(12):102–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-102-105>.
 23. Аполихина ИА, Сухих ГТ (ред.). *Эстетическая гинекология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 656 с.
 24. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;213:39–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.03.036>.
 25. Murina F, Karraam M, Salvatore S, Felice R. Fractional CO2 Laser Treatment of the Vestibule for Patients with Vestibulodynia and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Pilot Study. *J Sex Med*. 2016;13(12):1915–1917. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.10.006>.
 26. Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, Zacharakis D, Salvatore S, Athanasios S. Microablative fractional CO2-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. *Maturitas*. 2016;94:131–136. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.012>.
 27. Суворова ВА, Доброхотова ЮЭ, Ильина ИЮ, Венедиктова МГ, Саранцев АН, Морозова КВ. Генитуринарные расстройства после комбинированного и комплексного лечения рака органов женской половой сферы. *Акушерство и гинекология*. 2016;(11):28–33. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.28-33>.
 - Suvorova VA, Dobrokhotova YuE, Ilyina IYu, Venediktova MG, Sarantsev AN, Morozova KV. Genitourinary disorders after combined and complex treatment for cancer of the female reproductive organs. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(11):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.28-33>.
 28. Солопова АЕ, Сологуб ЮН, Макасария АД, Терновой СК. Герминогенные опухоли яичников – современные подходы к диагностике. *Акушерство и гинекология*. 2016;(11):28–33. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.28-33>.
 - Solopova AE, Sologub YuN, Makatsaria AD, Ternovoy SK. Ovarian germ cell tumors: Current diagnostic approaches. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(11):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.28-33>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.А. Куликов, И.А. Аполихина
Сбор и обработка материала – И.А. Куликов, Г.А. Геворкян
Статистическая обработка – И.А. Куликов
Написание текста – И.А. Куликов, Г.А. Геворкян
Редактирование – И.А. Куликов, И.А. Аполихина

Contribution of authors:

Study concept and design – Ilya A. Kulikov, Inna A. Apolikhina
Collection and processing of material – Ilya A. Kulikov, Goar A. Gevorkyan
Statistical processing – Ilya A. Kulikov
Text development – Ilya A. Kulikov, Goar A. Gevorkyan
Editing – Ilya A. Kulikov, Inna A. Apolikhina

Информация об авторах:

Куликов Илья Александрович, к.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач – акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; kulikov_i_a@staff.sechenov.ru

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением эстетической гинекологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; apolikhina@inbox.ru

Геворкян Гоар Ашотовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения восстановительного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; gevorgyan_g_a@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Ilya A. Kulikov, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; kulikov_i_a@staff.sechenov.ru

Inna A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; apolikhina@inbox.ru

Goar A. Gevorgyan, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Obstetrician-Gynecologist of the Gynecological Department of Rehabilitation Treatment, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; gevorgyan_g_a@staff.sechenov.ru